

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/092147 A1(51) 国際特許分類: C07D 285/12,
417/04, 417/12, A61K 31/433, 31/4439, 31/5377, 31/506,
A61P 9/04, 9/10, 19/02, 37/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005489

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 16 日 (16.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

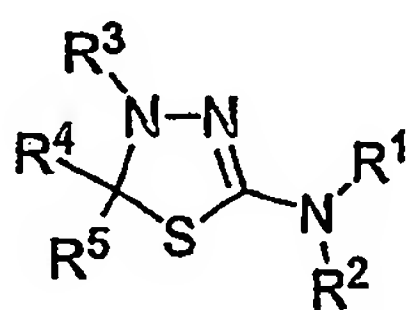
(30) 優先権データ:
特願2003-114071 2003 年 4 月 18 日 (18.04.2003) JP
特願2003-164727 2003 年 6 月 10 日 (10.06.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁
目 6 番 1 号 Tokyo (JP). 富士写真フイルム株式会社
(FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) [JP/JP]; 〒2500193 神
奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 Kanagawa (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村形 力 (MU-
RAKATA, Chikara) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿
東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会
社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 山下 順範
(YAMASHITA, Yoshinori) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県
駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会
社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 中井 龍一郎
(NAKAI, Ryuchiro) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡
長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬
研究センター内 Shizuoka (JP). 赤坂 一人 (AKASAKA,
Kazuto) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下
土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬研究セン
ター内 Shizuoka (JP). 井野 洋二 (INO, Yoji) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗
酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP).
加藤 一彦 (KATO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒4118731 静岡
県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 北村 雄志
(KITAMURA, Yuji) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡
長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬
研究センター内 Shizuoka (JP).(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS &
CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号
京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: M-STAGE KINESIN INHIBITOR

(54) 発明の名称: M期キネシン阻害剤



(1)

(57) Abstract: An M-stage kinesin Eg5 inhibitor which contains as an active ingredient either a
thiadiazoline derivative represented by the general formula (I): [wherein R¹ represents hydrogen,
etc.; R² represents hydrogen, -C(=W)R⁶ (wherein W represents oxygen or sulfur and R⁶ represents
(un)substituted lower alkyl, etc.), etc.; R³ represents -C(=Z)R¹⁹ (wherein Z represents oxygen
or sulfur and R¹⁹ represents (un)substituted lower alkyl, etc.) etc.; R⁴ represents (un)substituted
lower alkyl, etc.; and R⁵ represents (un)substituted aryl, etc.] or a pharmacologically acceptable
salt of the derivative.

[続葉有]

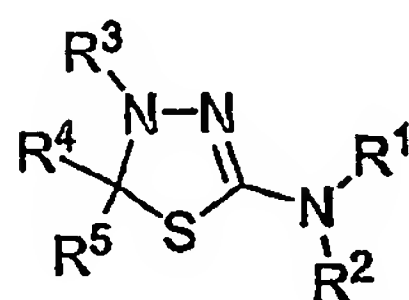
WO 2004/092147 A1



(57) 要約:

一般式

(I)



(I)

[式中、 R^1 は水素原子などを表し、 R^2 は水素原子、 $-C(=W)R^6$ (式中、 W は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^6 は置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表す) などを表し、 R^3 は $-C(=Z)R^{19}$ (式中、 Z は酸素原子または硫黄原子を表し、

R^{19} は置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表す) などを表し、 R^4 は置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、 R^5 は置換もしくは非置換のアリールなどを表す]で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤などを提供する。

M期キネシン阻害剤

技術分野

本発明は、細胞増殖に関わる疾患、例えば、再狭窄、心肥大、免疫疾患などに有効な、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージーファイブ（E g 5）阻害剤に関する。

背景技術

M期キネシンはM期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期のM期進行において必須の役割を担っている。これら蛋白質は、ATP加水分解により生じたエネルギーを利用して、微小管に沿って蛋白質を移動させる機能を有しており、一般に「分子モーター」と呼ばれる機能蛋白質の一群である。M期においては、紡錘体の伸長と維持および紡錘体極と呼ばれる構造体形成に深く関わっており、さらに紡錘体微小管に沿った染色体の移動を通して、正しい細胞分裂の進行を制御している。

M期キネシンE g 5は、進化上保存されたサブファミリーを形成するM期キネシンの一つである。E g 5はホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+（プラス）端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の-（マイナス）端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている。このようなE g 5の機能については、抗体導入実験や特異的阻害剤を用いたヒト細胞の解析から明らかにされている [セル (Cell)、83巻、p. 1159 (1995年) ; ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (J. Cell Biol.)、150巻、p. 975 (2000年) ; 実験医学、17巻、p. 439 (1999年)]。

ヒトE g 5の遺伝子は1995年にクローニングされ、昆虫細胞を用いた全長の

ヒトEg5組換え蛋白の発現とそれを利用した機能解析が報告されている[セル(Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)]。遺伝子はGenBank accession number: X85137、NM004523、U37426として公的データベースに登録されている。ヒトEg5と相同性が高いアフリカツメガエル由来のEg5を用いた解析[プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ユエスエー(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、96巻、p. 9106 (1999年) ; バイオケミストリー(Biochemistry)、35巻、p. 2365 (1996年)]と同様の手法を用い、大腸菌を用い発現させたヒトEg5のN末端部分を利用し、Eg5に関する生化学的解析および結晶構造解析が報告されている[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biological Chemistry)、276巻、p. 25496 (2001年) ; ケミストリー・バイオロジー(Chemistry & Biology)、9巻、p. 989 (2002年)]。

以上のように、M期キネシンEg5は新規M期作用薬の標的分子として重要であり、その阻害剤は細胞増殖に関わる疾患(例えば、再狭窄、心肥大、関節炎、免疫疾患など)の治療剤として有望であると考えられる[WO01/98278号、WO02/56880号、WO02/57244号、トレンドズ・イン・セル・バイオロジー(Trends in Cell Biology)、12巻、p. 585 (2002年)]。

ヒトEg5酵素阻害活性を示す化合物としては、モナスタロール(Monastrol) [サイエンス(Science)、286巻、p. 971 (1999年)]、キナゾリン誘導体(WO01/98278号)、フェナチアジン誘導体(WO02/57244号)、トリフェニルメタン誘導体(WO02/56880号)、ジヒドロピリミジン誘導体(WO02/79149号; WO02/79169号)、ジヒドロピラゾール誘導体(WO03/79973号)などが報告されている。

一方、チアジアゾリン誘導体として、転写因子スタット6(STAT6)活性化

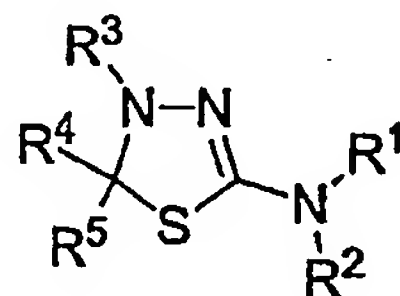
阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用を有するものが知られている (特開 2000-229959号; WO01/56994号)。また、抗菌活性、ACE 阻害活性などを有するものも知られている (WO93/22311号; 特開昭62-53976号; ジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.), 第5巻、p. 127 (1992年))。

発明の開示

本発明の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤などを提供することである。

本発明は、以下の(1)～(27)に関する。

(1) 一般式 (I)



(I)

＜式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R^2 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

$-C(=W)R^6$ [式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^7R^8$ (式中、

R^7 および R^8 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-OR^9$ (式中、 R^9 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-SR^{10}$ (式中、 R^{10} は、前記 R^9 と同義である) を表す]、 $-NR^{11}R^{12}$ {式中、 R^{11} および

R^{12} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{13}$ [式中、 R^{13} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-OR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記 R^9 と同義である) または $-SR^{17}$ (式中、 R^{17} は前記 R^9 と同義である) を表す] を表すか、または

R^{11} と R^{12} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する} または $-SO_2R^{18}$ (式中、 R^{18} は置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、

または R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^3 は水素原子、または $-C(=Z)R^{19}$ [式中、 Z は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{19} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

$-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{20} および R^{21} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{20} と R^{21} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、

$-OR^{22}$ (式中、 R^{22} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-SR^{23}$ (式中、 R^{23} は前記 R^{22} と同義である) を表す] を表し、

R^4 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R^5 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^4 と R^5 が一緒になって $-(CR^{25A}R^{25B})_{m1}Q(CR^{25C}R^{25D})_{m2}-$ {式中、Qは単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$ および $m2$ は同一または異なって0～4の整数を表すが、 $m1$ と $m2$ は同時に0とはならず、 R^{25A} 、 R^{25B} 、 R^{25C} および R^{25D} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{26}$ [式中、 R^{26} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^{27}R^{28}$ (式中、 R^{27} および R^{28} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{27} と R^{28} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-SO_2NR^{29}R^{30}$ (式中、 R^{29} および R^{30} はそれぞれ前記 R^{27} および R^{28} と同義である) または $-COR^{31}$ (式中、 R^{31} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す]、 $-NR^{32}R^{33}$ [式中、 R^{32} および R^{33} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{34}$ (式中、 R^{34} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換

のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-SO_2R^{35}$ (式中、 R^{35} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] または $-COOR^{36}$ (式中、 R^{36} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または R^{25A} と R^{25B} または R^{25C} と R^{25D} が一緒になって酸素原子を表し、 $m1$ または $m2$ が 2 以上の整数であるとき、それぞれの R^{25A} 、 R^{25B} 、 R^{25C} および R^{25D} は同一でも異なってもよく、隣接するふたつの炭素原子に結合する R^{25A} 、 R^{25B} 、 R^{25C} および R^{25D} はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい) を表す > で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する M 期キネシン E g 5 阻害剤。

(2) R^2 が $-C(=W)R^6$ (式中、 W および R^6 はそれぞれ前記と同義である) である (1) 記載の M 期キネシン E g 5 阻害剤。

(3) R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキルである (2) 記載の M 期キネシン E g 5 阻害剤。

(4) R^3 が $-C(=Z)R^{19}$ (式中、 Z および R^{19} はそれぞれ前記と同義である) である (1) ~ (3) のいずれかに記載の M 期キネシン E g 5 阻害剤。

(5) R^{19} が置換もしくは非置換の低級アルキルである (4) 記載の M 期キネシン E g 5 阻害剤。

(6) R^5 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である (1) ~ (5) のいずれかに記載の M 期キネシン E g 5 阻害剤。

(7) R^5 が置換もしくは非置換のアリールである(1)~(5)のいずれかに記載のM期キネシンEG5阻害剤。

(8) R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは
 $-(CH_2)_nNHSO_2R^{24}$ (式中、 n および R^{24} はそれぞれ前記と同義である)
 である(1)~(7)のいずれかに記載のM期キネシンEG5阻害剤。

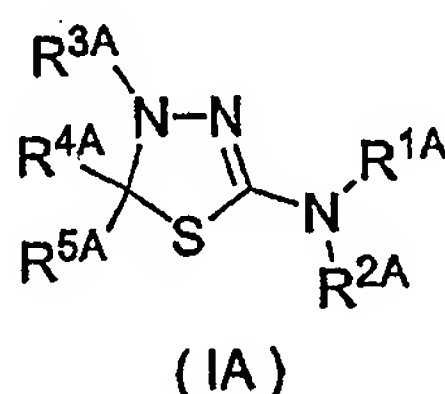
(9) R^4 と R^5 が一緒になって $-(CR^{25A}R^{25B})_{m1}Q(CR^{25C}R^{25D})_{m2}-$
 (式中、 R^{25A} 、 R^{25B} 、 R^{25C} 、 R^{25D} 、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である)である(1)~(5)のいずれかに記載のM期キネシンEG5阻害剤。

(10) Q が置換もしくは非置換のフェニレンである(9)記載のM期キネシンEG5阻害剤。

(11) R^1 が水素原子である(1)~(10)のいずれかに記載のM期キネシンEG5阻害剤。

(12) W および Z が酸素原子である(1)~(11)のいずれかに記載のM期キネシンEG5阻害剤。

(13) 一般式(IA)



<式中、 R^{1A} は水素原子を表し、

R^{2A} は水素原子または $-COR^{6A}$ (式中、 R^{6A} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表すか、または R^{1A} と R^{2A} は隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^{3A} は $-COR^{19A}$ (式中、 R^{19A} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

R^{4A} は $-(CH_2)_pNR^{4AA}R^{4AB}$ [式中、 p は1または2を表し、 R^{4AA} および R^{4AB} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたはシクロア

ルキルを表す(ただし、 R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} および R^{19A} が *t e r t* -ブチルであり、 R^{5A} がフェニルであるとき R^{4AA} および R^{4AB} は同時にメチルにならない)、 $-(CH_2)_pNR^{4AD}COR^{4AC}$ (式中、 p は前記と同義であり、 R^{4AC} は水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、 R^{4AD} は水素原子または低級アルキルを表す)、または $-(CH_2)_pNH SO_2R^{24A}$ {式中、 p は前記と同義であり、 R^{24A} は $-(CH_2)_qNR^{24AA}R^{24AB}$ [式中、 q は0~5の整数を表し、

R^{24AA} および R^{24AB} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはシクロアルキルを表す(ただし、 R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が *t e r t* -ブチルであり、 R^{19A} がメチルまたは *t e r t* -ブチルであるとき、 R^{24AA} および R^{24AB} は共にメチルではなく、またこのとき、 R^{24AA} および R^{24AB} のうちどちらか一方が水素原子であるとき、他方はエチルまたはヒドロキシエチルではない)、3-クロロプロピル、3-アジドプロピルまたは低級アルケニル(ただし、 R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が *t e r t* -ブチルであり、 R^{19A} がメチルまたは *t e r t* -ブチルであるときビニルではない)を表す}を表し、

R^{5A} は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(14) R^{5A} が置換もしくは非置換のアリールである(13)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15) R^{5A} がフェニルである(13)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(16) R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が非置換の低級アルキルである(13)~(15)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(17) R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が *t e r t* -ブチルである(13)~(15)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容され

る塩。

(18) R^{19A} が非置換の低級アルキルである(13)～(17)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(19) R^{19A} がtert-ブチルである(13)～(17)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(20) R^{4A} が $-(CH_2)_pNR^{4AA}R^{4AB}$ (式中、 p 、 R^{4AA} および R^{4AB} はそれぞれ前記と同義である)である(13)～(19)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(21) R^{4A} が $-(CH_2)_pNR^{4AD}COR^{4AC}$ (式中、 p 、 R^{4AC} および R^{4AD} は、それぞれ前記と同義である)である(13)～(19)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(22) R^{4A} が $-(CH_2)_pNH SO_2 R^{24A}$ (式中、 p および R^{24A} はそれぞれ前記と同義である)である(13)～(19)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(23) (13)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(24) (13)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤。

(25) (1)～(12)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5阻害方法。

(26) (13)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5阻害方法。

(27) M期キネシンEg5阻害剤の製造のための(1)～(12)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(28) M期キネセン E g 5 阻害剤の製造のための (15) ~ (22) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

以下、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式 (I) および一般式 (I A) の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。ジ低級アルキルアミノの 2 つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ~ 10 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ~ 10 のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。

(iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

(v) アリール、アリールオキシおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチルなどがあげられる。

(vi) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、4 ~ 8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体

的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリンル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ベンゾジアゼピニル、フェノチアジニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、ピラニルなどがあげられる。

(v i i) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、上記で示した芳香族複素環基などがあげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、具体的にはアゼチジニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、ジオキソラニル、ピペリジノ、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニルなどがあげられる。

(v i i i) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基などがあげられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもいてよく、例えば1-ピロリル、ピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、イ

ソインドリル、1, 3-ジヒドロイソインドリル、ピロリトール、スクシンイミジル、グルタルイミジル、ピペリドニルなどがあげられる。

(i x) シクロアルキレンとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキレン、具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレンなどがあげられ、フェニレンとしては、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンおよび1, 4-フェニレンがあげられる。

(x) ハロゲンハフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を意味する。

(x i) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、シアノ、

置換もしくは非置換のシクロアルキル(該置換シクロアルキルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、複素環基、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノなどがあげられる)、

置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)、

$-CONR^{37}R^{38}$ 式中、 R^{37} および R^{38} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基(a)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ(該置換低級アルキルチ

オにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、
 置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル (該置換低級アルキルスルホニルに
 における置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、
 置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換ア
 リールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基
 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i
 i) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換アリールオキ
 シにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、
 $-NR^{39}R^{40}$ [式中、 R^{39} および R^{40} は同一または異なって、水素原子、置換も
 しくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換
 シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、置換もしくは非置換の低級
 アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキル
 における置換基 (a) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該
 置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基
 (a) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアル
 キニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義
 である)、置換もしくは非置換の置換アリール (該置換アリールにおける置換基は、
 後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは
 非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基におけ
 る置換基 (x i i i) と同義である) を表すか、または R^{39} と R^{40} が隣接する窒
 素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基 (該隣接する窒素原子と一緒
 になって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一
 緒になって形成される置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を
 形成する] などがあげられる)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低
 級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基 (a)
 と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルに

おける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表すか、または R^{37} と R^{38} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基 (該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を形成する>

—COOR⁴¹ [式中、R⁴¹は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表す]、

—COR⁴² (式中、R⁴²は前記のR⁴¹と同義である)、

—NR⁴³R⁴⁴ < 式中、R⁴³およびR⁴⁴は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル {該置換低級アルキルにおける置換基 (c) としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシに

おける置換基は、前記置換アルキルにおける置換基 (b) 同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換アリールオキシにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、
-O(CH₂CH₂O)_nR⁴⁵ (式中、nは1～15の整数を表し、R⁴⁵は低級アルキルを表す)、-SO₂R⁴⁶ [式中、R⁴⁶は置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す]、-NR⁴⁷R⁴⁸ (式中、R⁴⁷およびR⁴⁸は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキニルにおける置換基は、前

記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の置換アリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表すか、または R^{47} と R^{48} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基 (該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を形成する) などがあげられる)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、 $-COR^{49}$ {式中、 R^{49} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置

換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、

—NR⁵⁰R⁵¹（式中、R⁵⁰およびR⁵¹はそれぞれ前記のR⁴⁷およびR⁴⁸と同義である）または—OR⁵²〔式中、R⁵²は置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）または置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を表す〕または

—SO₂R⁵³（式中、R⁵³は前記のR⁴⁹と同義である）を表すか、またはR⁴³とR⁴⁴が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基（該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する>、

—N⁺R⁵⁴R⁵⁵R⁵⁶X[−]（式中、R⁵⁴およびR⁵⁵は同一または異なって、低級アルキルを表すか、またはR⁵⁴とR⁵⁵が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成し、R⁵⁶は低級アルキルを表し、Xは塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す）、

—OR⁵⁷〔式中、R⁵⁷は置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）または置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を表す]、

—SR⁵⁸（式中、R⁵⁸は前記のR⁵⁷と同義である）、

—SO₂R⁵⁹ [式中、R⁵⁹は置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）または—NR⁶⁰R⁶¹（式中、R⁶⁰およびR⁶¹はそれぞれ前記のR⁴⁷およびR⁴⁸と同義である）を表す]、

—OSO₂R⁶²（式中、R⁶²は前記のR⁵⁹と同義である）などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキル

スルホニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノおよび低級アルカノイル
オキシの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、
アリールおよびアリールオキシのアリール部分、複素環基、隣接する窒素原子と一
緒になって形成される複素環基ならびにハロゲン、それぞれ前記の低級アルキル
(i)、低級アルケニル (i i)、低級アルキニル (i i i)、シクロアルキル (i
v)、アリール (v)、複素環基 (v i i)、隣接する窒素原子と一緒に形成
される複素環基 (v i i i) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキル
アミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

(x i i) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールアミノ、置換フェニ
レン、置換芳香族複素環基および置換複素環基のうちの置換芳香族複素環基におけ
る置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロ
キシ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、
置換もしくは非置換の低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基 (d) と
しては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキ
ソ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシに
おける置換基 (e) としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲ
ン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルア
ミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基などがあげられる)、アミノ、
置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置
換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (e) と同義である)、置換も
しくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換
基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (e) と同義である)、アリール、
複素環基などがあげられる]、

置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、
前記の置換低級アルキルにおける置換基 (d) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、

前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、
置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、
前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、
前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルキルチオ（該置換低級アルキルチオにおける置換基
は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、
アミノ、
置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置
換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、
置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおけ
る置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、
置換もしくは非置換のアリール〔該置換アリールにおける置換基（f）としては、
同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、
シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおけ
る置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基（e）と同義である）、置
換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、前
記の置換低級アルコキシにおける置換基（e）と同義である）、アミノ、置換もし
くは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、
前記の置換低級アルコキシにおける置換基（e）と同義である）、置換もしくは非
置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前
記の置換低級アルコキシにおける置換基（e）と同義である）などがあげられる〕、
置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、前記の置換ア
リールにおける置換基（f）と同義である）、
置換もしくは非置換のアリールオキシ（該置換アリールオキシにおける置換基は、
前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリールアミノ（該置換アリールアミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、
置換もしくは非置換のアリールチオ（該置換アリールチオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、
置換もしくは非置換のアリールスルホニル（該置換アリールスルホニルにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、
置換もしくは非置換の複素環オキシ（該置換複素環オキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、
置換もしくは非置換の複素環アミノ（該置換複素環アミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、
置換もしくは非置換の複素環チオ（該置換複素環チオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記の低級アルキル（i）と同義であり、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキルおよびハロゲンハロアルキルはそれぞれ前記の低級アルケニル（i i）、低級アルキニル（i i i）、シクロアルキル（i v）およびハロゲン（x）と同義であり、ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。さらにここで示したアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノおよびアリールスルホニルのアリール部分は前記のアリール（v）と同義であり、複素環基、複素環チオ、複素環アミノおよび複素環オキシの複素環基部分は前記の複素環基（v i i）と同義である。

（x i i i）置換複素環基のうちの置換脂肪族複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、前記の置換アリールにおける置換基（x i i）の例示であげた基に加え、オキソなどがあげられる。

化合物（I）および化合物（I A）の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学

的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物(I)および化合物(IA)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

次に化合物(I)の製造法について説明する。

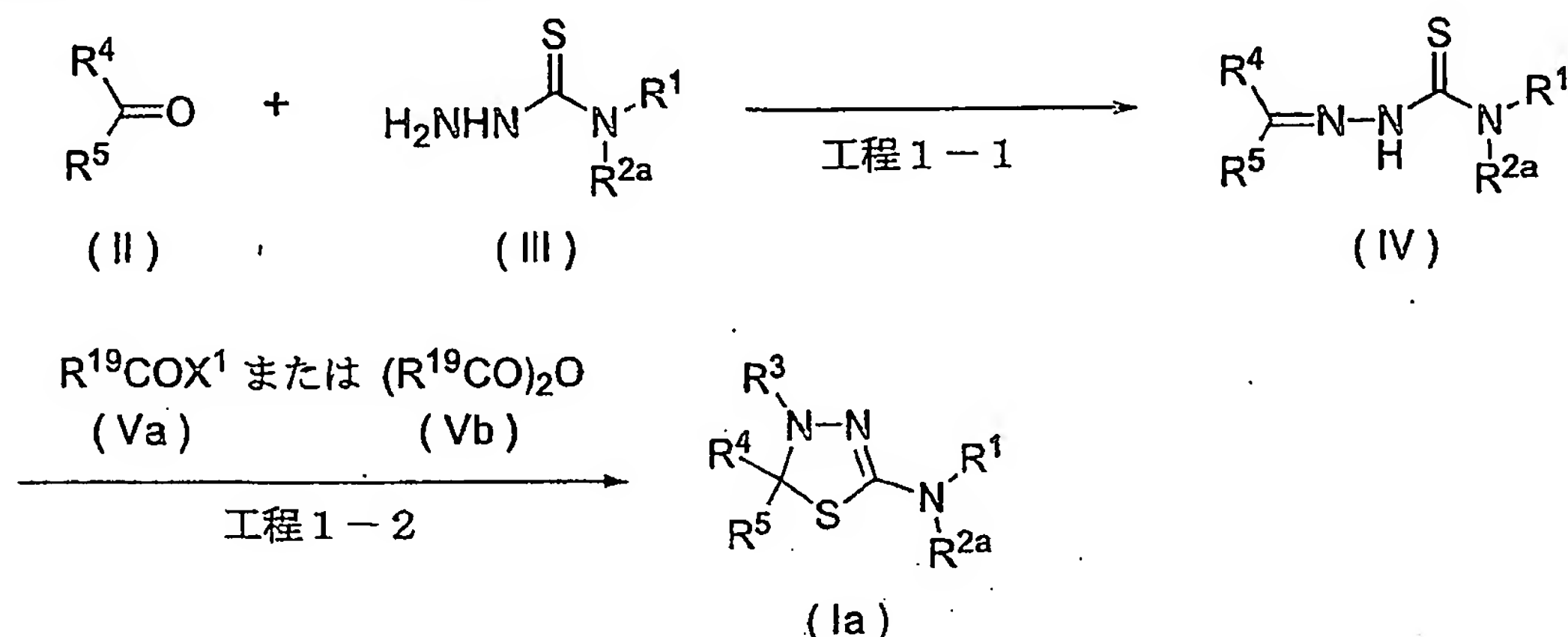
なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greenes)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)]などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)は、以下の製造法に従い製造することができる。

製造法1

化合物(I)のうち、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、または R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に

なって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、 R^3 が $-COR^{19}$ （式中、 R^{19} は前記と同義である）である化合物（I a）は、以下の工程1-1および1-2に従い製造することができる。



（式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 および R^{19} はそれぞれ前記と同義であり、 X^1 は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 R^{2a} は前記 R^2 の定義のうちの水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^1 と R^{2a} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）

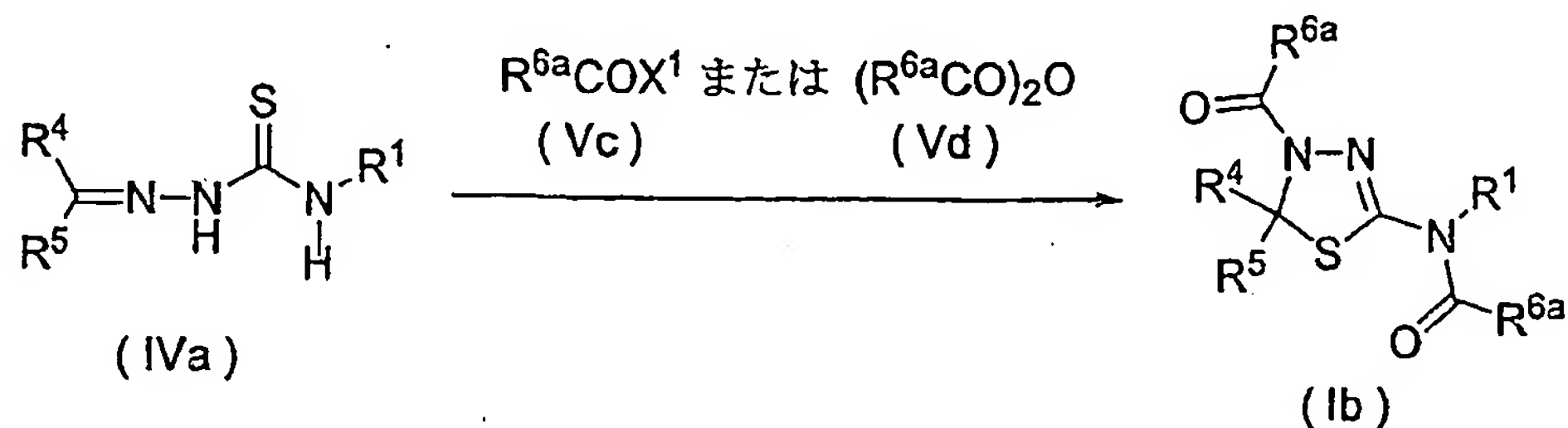
化合物（I a）は、公知の方法〔例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー（J. Heterocyclic Chem.）、21巻、p. 599（1984年）などに記載の方法〕でまたはそれらに準じて、化合物（I I）と化合物（I I I）から、化合物（I V）を経て製造することができる。

化合物（I I）、（I I I）、（V a）および（V b）は、市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、新実験化学講座、14巻、p. 1621、丸善（1978年）などに記載の方法〕で、またはそれらに準じて得ることができる。

製造法2

化合物（I）のうち、 R^2 および R^3 が同一で、 $-COR^{6a}$ （式中、 R^{6a} は前記 R^6 または R^{19} と同義である）である化合物（I b）は、以下の工程に従い製造す

ることができる。



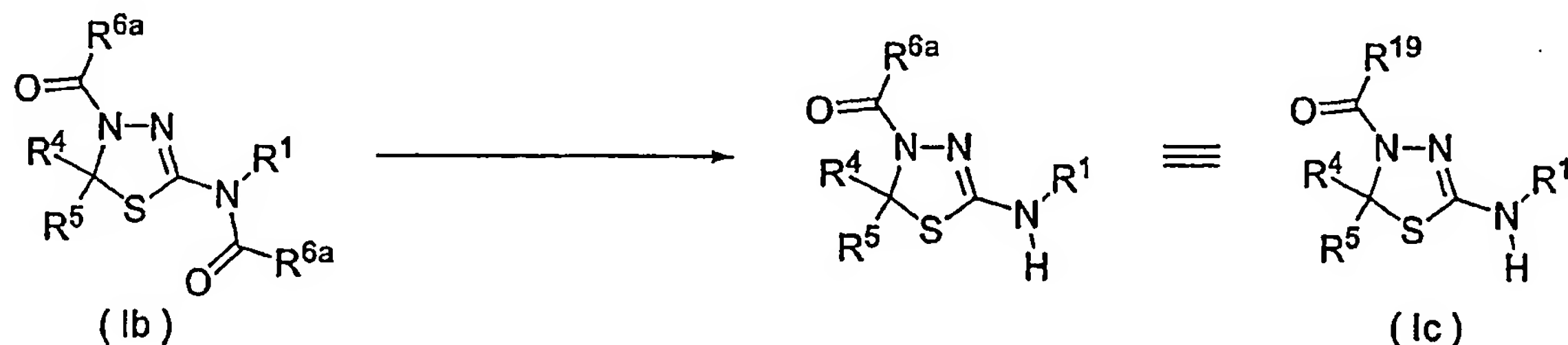
(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I b) は、製造法 1 の工程 1-1 で得られる化合物 (IV) のうち、 R^{2a} が水素原子である化合物 (IV a) と化合物 (V c) または化合物 (V d) とから、公知の方法 [例えばジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.), 5 巻、p. 127 (1992 年) ; ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 45 巻、p. 1473 (1980 年) ; 東独特許 243930 号などに記載の方法] で、またはそれらに準じて製造することができる。

化合物 (V c) および (V d) は、市販品として得られるか、または公知の方法 [例えば、新実験化学講座、14 巻、p. 1621、丸善 (1978 年) などに記載の方法] で、またはそれらに準じて得ることができる。

製造法 3

化合物 (I) のうち、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が $-\text{COR}^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である化合物 (I c) は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} および R^{19} はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I c) は、製造法 2 で得られる化合物 (I b) を、適当な溶媒中、1 ~

200当量の、好ましくは1～10当量の適当な塩基の存在下、 -10°C ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより製造することができる。

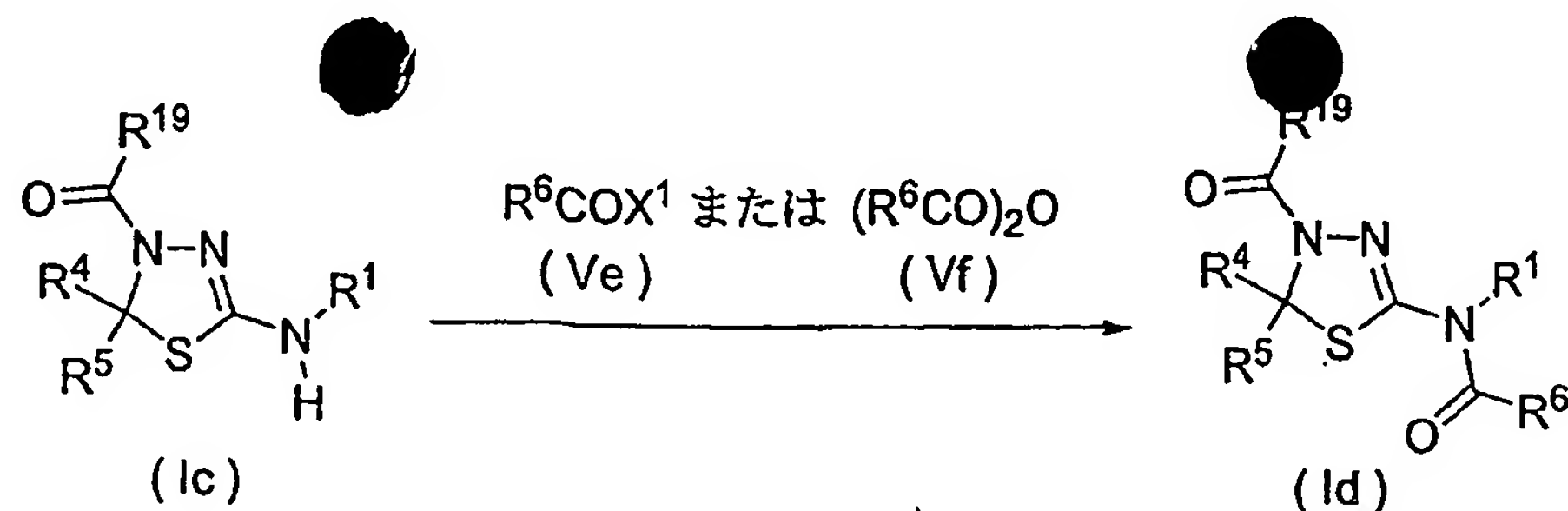
適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、ヒドラジン-水和物などがあげられる。

また別法として、化合物 (I c) は、化合物 (I b) を、適当な溶媒中、1～200当量の適当な還元剤の存在下、必要に応じて適当な添加剤の存在下、 -10°C ～ 100°C の間の温度で、5分間～24時間処理することによって製造することもできる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられ、適当な添加剤としては、例えば塩化セリウム七水和物、塩酸-酢酸ナトリウムバッファーなどがあげられる。

製造法4

化合物 (I) のうち、 R^2 が $-\text{COR}^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である) であり、 R^3 が $-\text{COR}^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である化合物 (I d) は、以下の工程に従い製造することもできる。

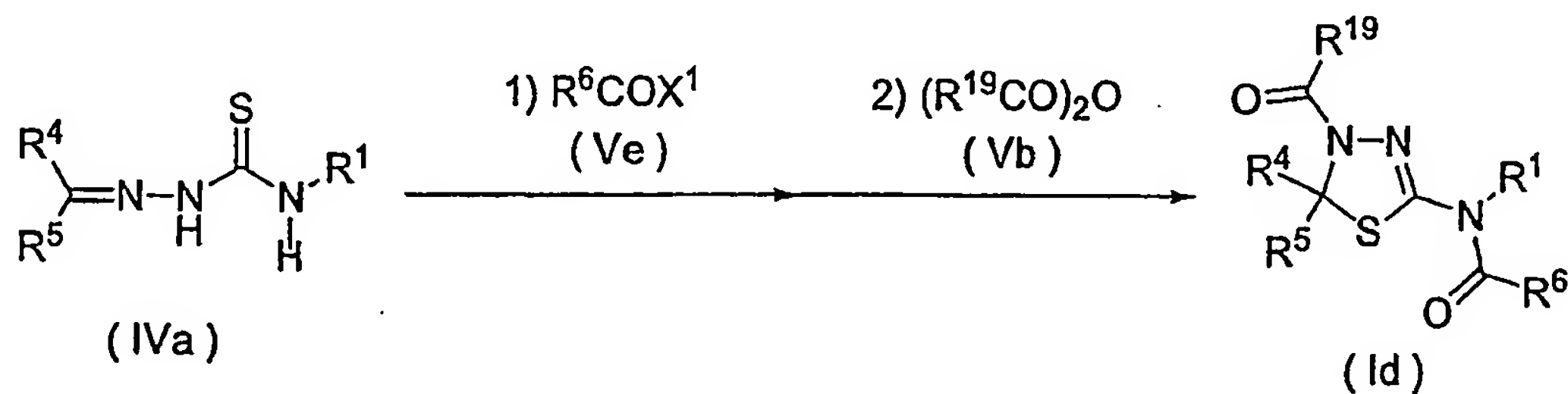


(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{19} および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I d) は、製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物 (I c) を、無溶媒で、または反応に不活性な溶媒中、1～20 当量の、好ましくは 1～3 当量の適当な塩基の存在下、1～20 当量の、好ましくは 1～3 当量の化合物 (V e) または化合物 (V f) と、 -10°C ～ 150°C の間の温度で、5 分間～24 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケー 7-エン (DBU)、ピリジン、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP)、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどがあげられる。(V e) および (V f) は、市販品として得られるか、または公知の方法 [例えば、新実験化学講座、14 巻、p. 1621、丸善 (1978 年) などに記載の方法] で、またはそれらに準じて得ることができる。

また、別法として、化合物 (I d) は、以下の工程に従い製造することもできる。



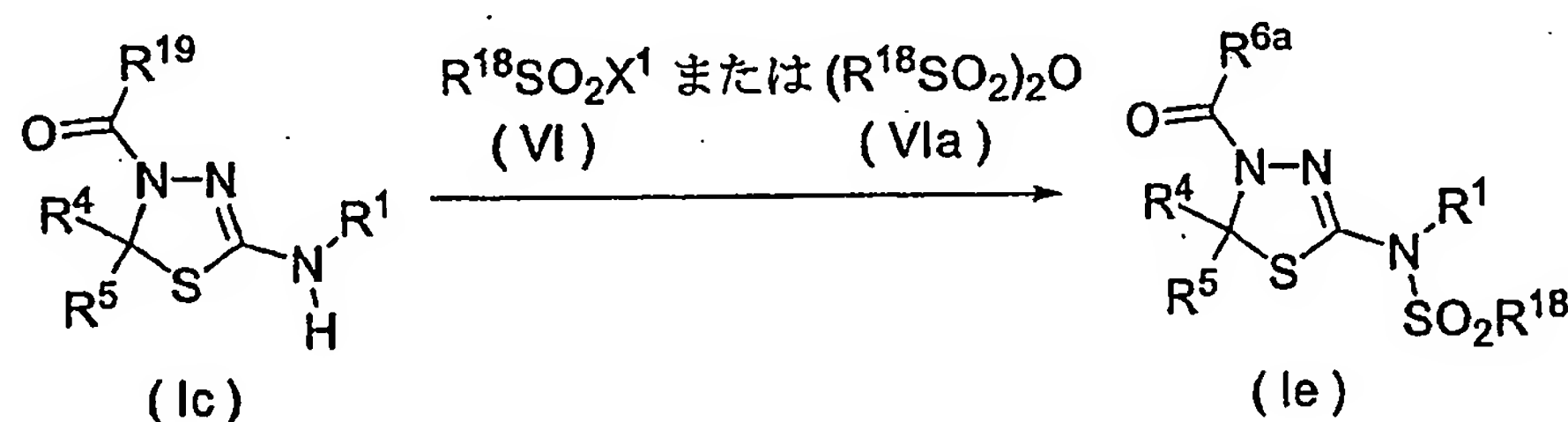
(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{19} および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I d) は、製造法 1 の工程 1-1 で得られる化合物 (I V a) と 1~5 当量の化合物 (V e) を、反応に不活性な溶媒中、0.5~2 当量の適当な塩基の存在下、 -78°C ~ 100°C の間の温度で、好ましくは -10°C ~ 30°C の間の温度で 5 分間~24 時間反応させた後、続いて 1~5 当量の化合物 (V b) と 1~5 当量の適当な塩基を加え、10~48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。最初の反応で用いられる適当な塩基としては、例えば 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルピリジンなどがあげられ、次の反応で用いられる適当な塩基としては、例えばピリジンなどがあげられる。

製造法 5

化合物 (I) のうち、 R^2 が $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$ (式中、 R^{18} は前記と同義である) であり、 R^3 が $-\text{COR}^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である化合物 (I e) は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{18} 、 R^{19} および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

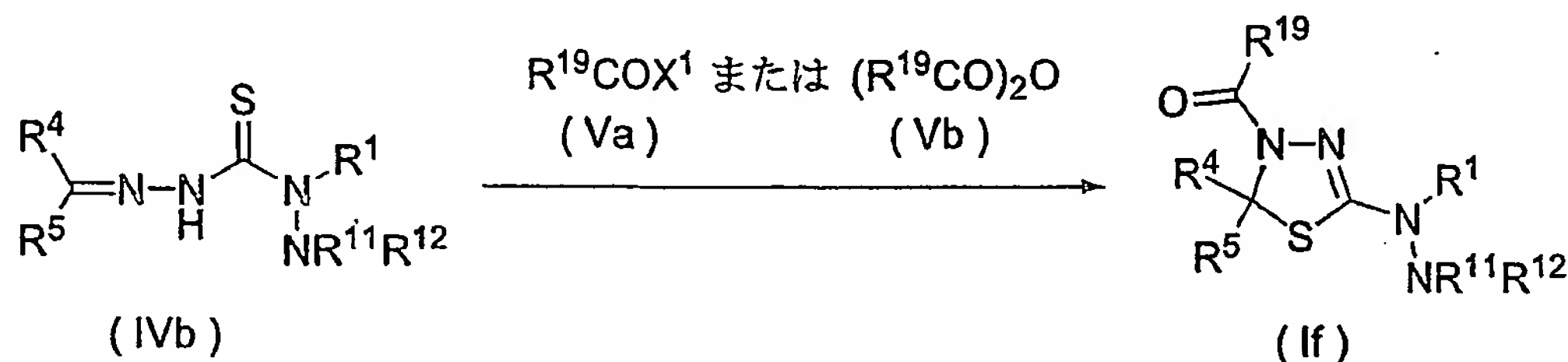
化合物 (I e) は、製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物 (I c) と化合物 (V I) とから、例えば新実験化学講座、14 巻、p. 1803、丸善 (1978 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

化合物 (V I) および (V I a) は、市販品として得られるかまたは新実験化学講座、14 巻、p. 1784 および p. 1799、丸善 (1978 年) などに記載

の方法で、またはそれに準じて得ることができる。

製造法 6

化合物 (I) のうち、 R^2 が $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^3 が $-COR^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である化合物 (I f) は、以下の工程に従い製造することもできる。

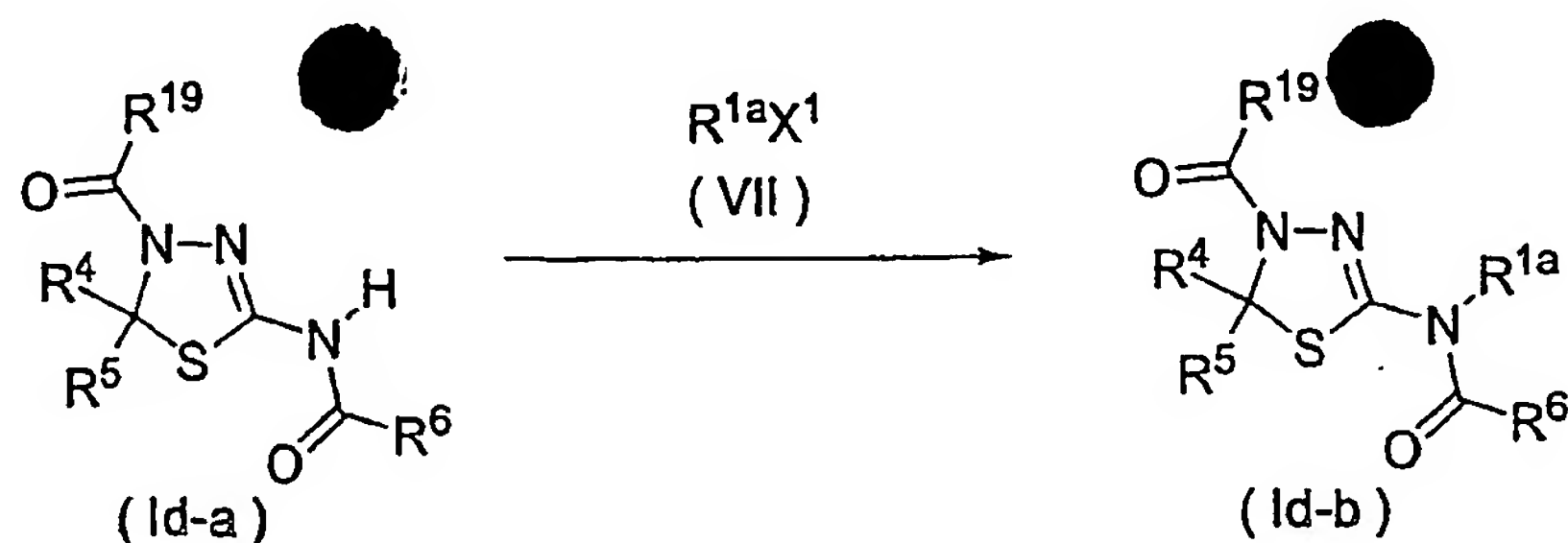


(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{19} はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I f) は、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31 B (8) 巻、p. 547 (1992 年) に記載の方法でまたはそれに準じて得られる化合物 (IVb) と化合物 (Va) または (Vb) から、例えばインディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31 B (8) 巻、p. 547 (1992 年) ; ホスファラス・サルファー・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレイテッド・エレメンツ (Phosphorus Sulfur & Silicon & Related Elements)、122 巻、p. 307 (1997 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

製造法 7

化合物 (I d) のうち、 R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である化合物 (I d-b) は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{19} および X^1 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{1a} は前記 R^1 の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)

化合物(I d-b)は、製造法1、2または4で得られる化合物(I d-a)を、反応に不活性な溶媒中、1～100当量の、好ましくは2～5当量の適当な塩基の存在下、1～100当量の、好ましくは2～3当量の化合物(V I I)と、 -10°C ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMPなどがあげられる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、DMA Pなどがあげられる。

化合物(V I I)は、市販品として得られるか、または新実験化学講座、14巻、p. 307、丸善(1978年)などに記載の方法で、またはそれらに準じて得ることができる。

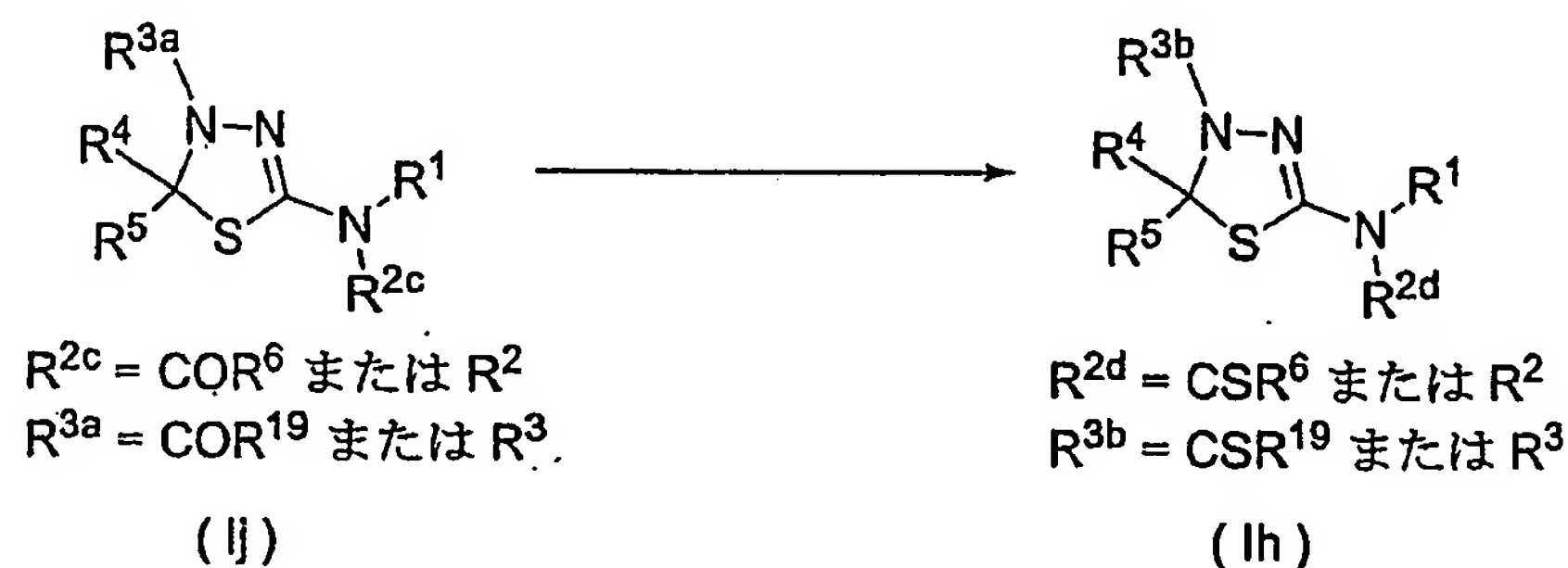
製造法8

化合物(I)のうち、 R^3 が水素原子である化合物(I g)は、例えばホスフォラス・サルファー・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレイテッド・エレメンツ (Phosphorus Sulfur & Silicon & Related E

lements)、122巻、p. 307 (1997年) ; グミツシェ・ベリヒテ (Chem. Ber.)、123巻、p. 691 (1990年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することもできる。

製造法9

化合物 (I) のうち、 R^2 および/または R^3 がそれぞれ $-CSR^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である) および/または $-CSR^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である化合物 (I h) は、上記製造法 1～8 で得られる化合物 (I a)～(I g) のうち、それぞれ対応する R^2 および/または R^3 がそれぞれ $-COR^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である) および/または $-COR^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である化合物 (I j) をチオン化することにより製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{19} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{2c} は COR^6 (式中、 R^6 は前記と同義である) または前記と同義の R^2 を表し、 R^{3a} は COR^{19} (式中、 R^{19} は前記と同義である) または前記と同義の R^3 を表し、 R^{2d} は CSR^6 (式中、 R^6 は前記と同義である) または前記と同義の R^2 を表し、 R^{3b} は CSR^{19} (式中、 R^{19} は前記と同義である) または前記と同義の R^3 を表す)

すなわち、化合物 (I h) は、化合物 (I j) を、適当な溶媒中、1～50当量の、好ましくは1～10当量の適当な硫化剤で、 -10°C ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより製造することができる。

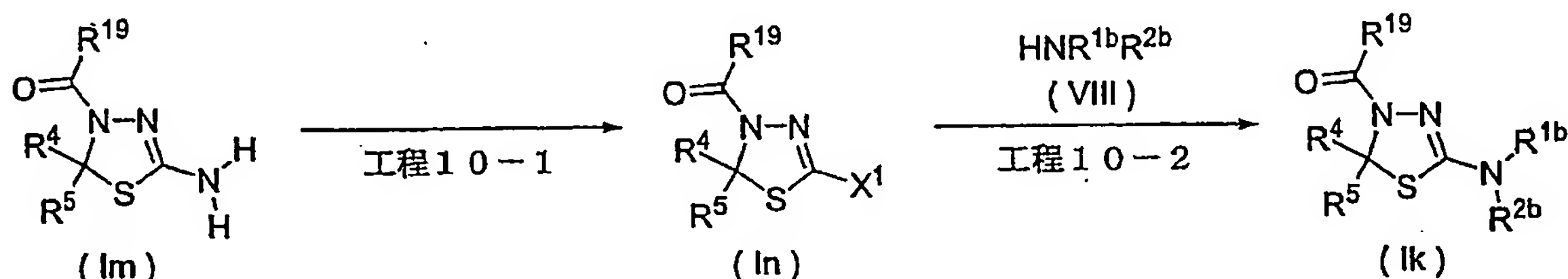
適当な溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、THF、ジオキサン、ピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な硫化剤としては、例えば2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-

2, 4-ジホスホエタン、2, 4-ジスルフィド (ローソン試薬;

Lawesson's reagent)、五硫化二リンなどがあげられる。

製造法 10

化合物 (I) のうち、 R^3 が $-COR^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) であり、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物 (Ik) は、以下の工程 10-1 および 10-2 に従い製造することもできる。



[式中、 R^4 、 R^5 、 R^{19} および X^1 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{1b} および R^{2b} は、それぞれが隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する (該複素環基は前記隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (v i i i) と同義であり、該置換複素環基における置換基は前記複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)]

工程 10-1

化合物 (In) は製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物 (Im) から、例えばケミカル・コミュニケーション (Chem. Commun.)、8 巻、p. 873 (1998 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

工程 10-2

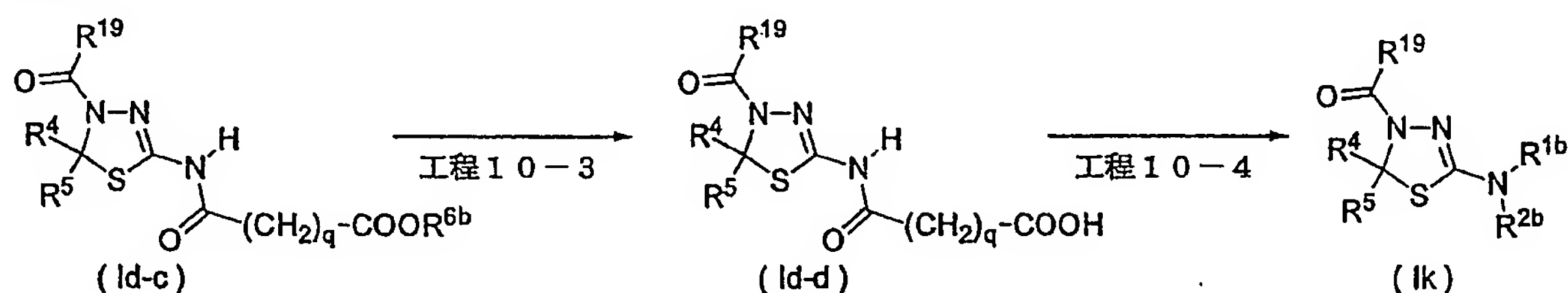
化合物 (Ik) は、上記工程 10-1 で得られる化合物 (In) を、無溶媒で、または反応に不活性な溶媒中、1~200 当量の、好ましくは 2~50 当量の化合物 (VIII) と -10°C ~ 200°C の間の温度で、5 分間~24 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP、ピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

化合物(VIII)は、市販品として得られるか、または新実験化学講座、14巻、p. 1332、丸善(1978年)などに記載の方法で、またはそれらに準じて得ることができる。

また別法として、以下の2つの方法(別法1および2)に従い製造することもできる。

別法1



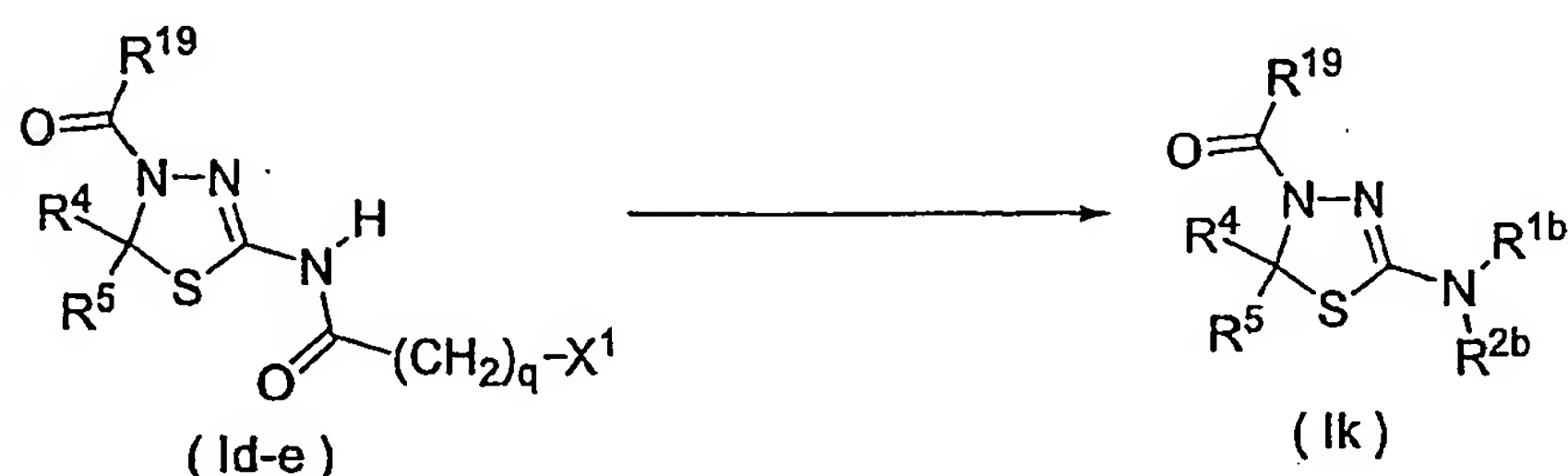
(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{19} 、 R^{1b} および R^{2b} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{6b} はメチル、エチル、tert-ブチルまたはベンジルを表し、 q は2~7の整数を表す)

工程10-3

化合物(I d-d)は、製造法2または4で得られる化合物(I d)のうち、 R^1 が水素原子であり、 R^6 が COOR^{6b} (式中、 R^{6b} は前記と同義である)で置換されたアルキル基である化合物(I d-c)の脱保護により製造することができる。脱保護は、有機合成化学で常用されるカルボキシル基の保護基の脱保護[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1981年)などに記載の方法またはそれらに準じた方法]を用いることができる。

化合物 (I k) は、上記工程 10-3 で得られる化合物 (I d-d) から、例えばシンセシススツツガルト (Synthesis-Stuttgart)、5 巻、p. 420 (1991 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

別法 2

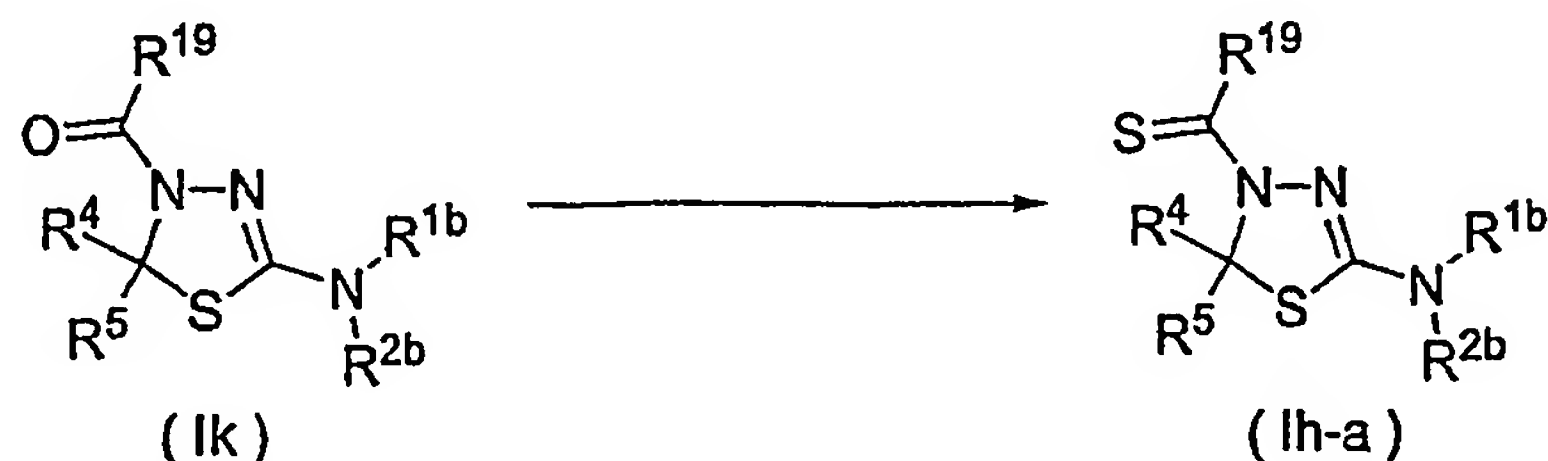


(式中、 q 、 X^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{19} 、 R^{1b} および R^{2b} はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I k) は、化合物 (I d) のうち、製造法 2 または 4 で得られる R^1 が水素原子であり、 R^6 が塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子で置換されたアルキル基である化合物 (I d-e) から、例えば新実験化学講座、14 巻、p. 1174、丸善 (1978 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

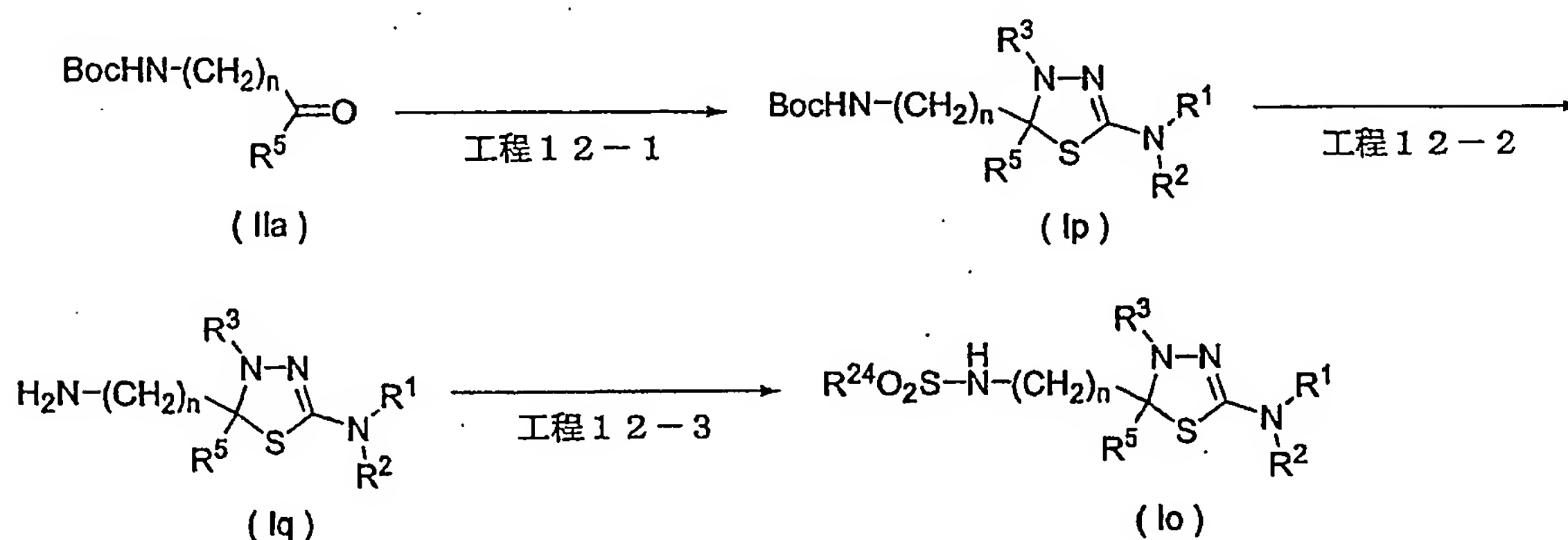
製造法 11

化合物 (I) のうち、 R^3 が $-\text{CSR}^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) であり、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物 (I h-a) は、製造法 10 で得られる化合物 (I k) から、製造法 9 と同様にして製造することもできる。



製造法 1 2

化合物 (I) のうち、 R^4 が $-(CH_2)_nNHBOc$ (式中、 n は前記と同義であり、 BOc は *tert*-ブチルオキシカルボニルを表す) である化合物 (I p)、 $-(CH_2)_nNH_2$ (式中、 n は前記と同義である) である化合物 (I q) および $-(CH_2)_nNH SO_2 R^{24}$ (式中、 n および R^{24} はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (I o) は、それぞれ以下の工程 1 2-1 ~ 1 2-3 に従い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{24} 、 n および BOc はそれぞれ前記と同義である)

工程 1 2-1

化合物 (I p) は、化合物 (I I a) を用い、製造法 1 ~ 1 1 に記載の方法と同様にして製造することができる。

化合物 (I I a) は、公知の方法 [例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、41 巻、591 ページ (1998 年)、アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem. Int. Ed.)、40 巻、p. 3458 (2001 年) などに記載の方法] で、またはそれらに準じて製造することができる。

工程 1 2-2

化合物 (I q) は、上記工程 1 2-1 で得られる化合物 (I p) の脱保護により製造することができる。脱保護は、有機合成化学で常用される保護基 (*tert*-

ブトキシカルボニル基¹の脱保護〔例えば、プロテクティブ²グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年) などに記載の方法またはそれらに準じた方法〕を用いることができる。

工程 12-3

化合物 (I o) は、化合物 (I q) を無溶媒で、または反応に不活性な溶媒中、1~100当量の $R^{24}SO_2X^1$ (式中、 R^{24} および X^1 はそれぞれ前記と同義である) または $(R^{24}SO_2)_2O$ (式中、 R^{24} は前記と同義である) と、必要に応じ 1~100当量の適当な塩基の存在下、 $-30 \sim 150^\circ\text{C}$ の間の温度で 5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。

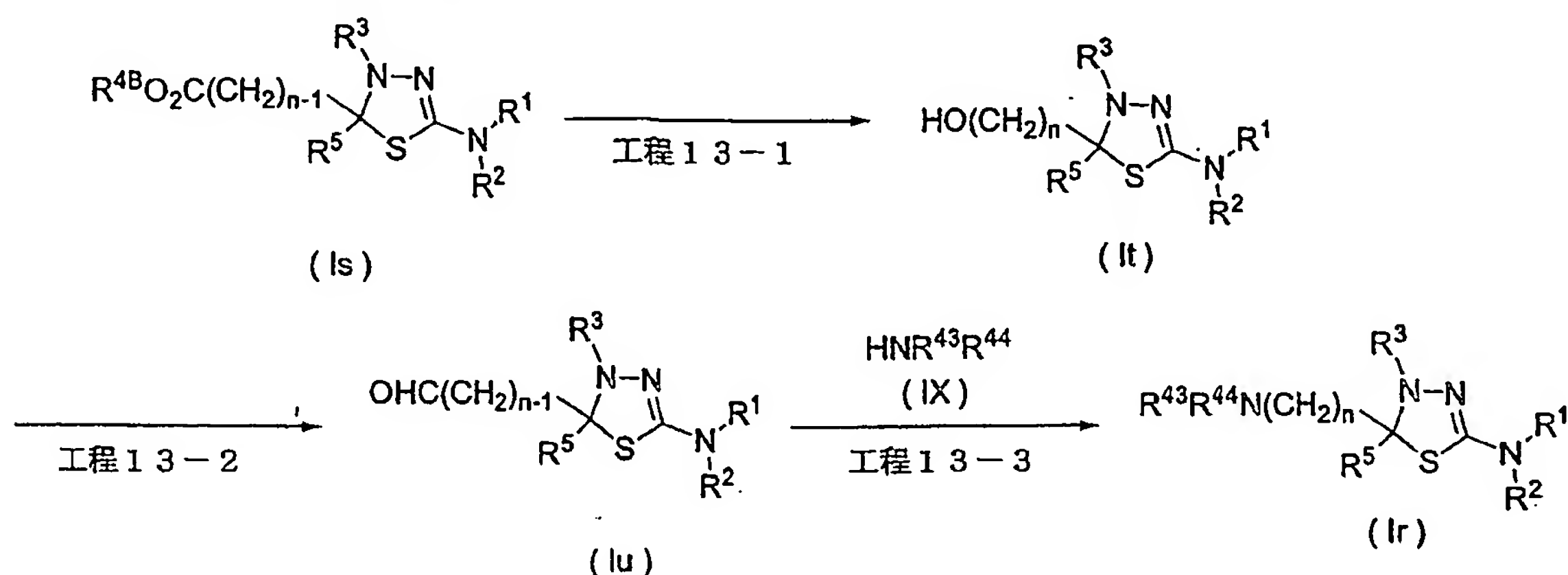
反応に不活性な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独で、または混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸カリウムなどがあげられる。

ここで、 $R^{24}SO_2X^1$ および $(R^{24}SO_2)_2O$ は、市販品として得られるか、または新実験化学講座、14巻、p. 1784 および p. 1799、丸善 (1978年) などに記載の方法で、またはそれらに準じて得ることができる。

製造法 13

化合物 (I) のうち、 R^4 が $-(CH_2)_nOH$ (式中、 n は前記と同義である) である化合物 (I t)、 $-(CH_2)_{n-1}CHO$ (式中、 n は前記と同義である) である化合物 (I u) および $-(CH_2)_nNR^{43}R^{44}$ (式中、 n 、 R^{43} および R^{44} はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (I r) は、それぞれ以下の工程に従

い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{43} 、 R^{44} および n はそれぞれ前記と同義であり、 $\text{R}^{4\text{B}}$ はメチル、エチルなどの低級アルキルを表す)

工程 1 3-1

化合物 (I t) は、製造法 1 ~ 1 1 に記載の方法と同様にして得られる化合物 (I s) を、反応に不活性な溶媒中、1 ~ 1 0 当量の適当な還元剤の存在下、 $-78^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ の間の温度で、好ましくは $-78^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ の間の温度で、5 分間 ~ 8 0 時間処理することにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、ヘキサンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な還元剤としては、例えば水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムなどがあげられる。

工程 1 3-2

化合物 (I u) は、上記工程 1 3-1 で得られる化合物 (I t) を、反応に不活性な溶媒中、1 ~ 1 0 当量の適当な酸化剤の存在下、 $-78^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の間の温度で、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ の間の温度で、5 分間 ~ 7 2 時間処理することにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、ピリジン、水、1, 2-ジクロロエタンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合し

て用いることができる。適当な酸化剤としては、例えば二クロム酸ピリジニウム、二酸化マンガンなどがあげられる。

工程 13-3

化合物 (I r) は、上記工程 13-2 で得られる化合物 (I u) と 1~200 当量の化合物 (I X) を、反応に不活性な溶媒中、1~50 当量の適当な還元剤の存在下、必要に応じ触媒量~50 当量の適当な酸の存在下、 -78°C ~ 100°C の間の温度で、好ましくは 0°C ~ 50°C の間の温度で 5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。

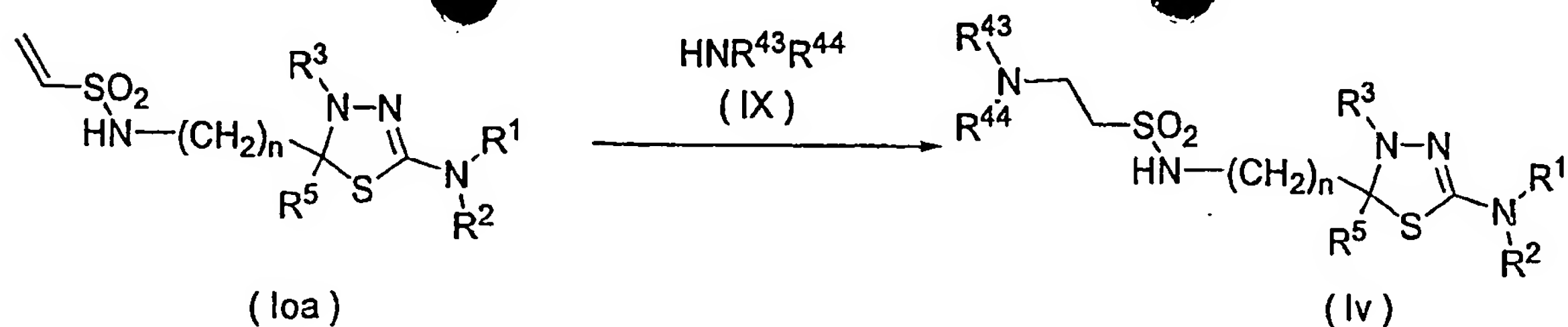
反応に不活性な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、水、1,2-ジクロロエタンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられる。適当な酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸などがあげられる。

化合物 (I X) は、市販品として得られるか、または新実験化学講座、14 巻、p. 1332、丸善 (1978 年) などに記載の方法で、またはそれらに準じて得ることができる。

製造法 14

化合物 (I) のうち、 R^4 が $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ (式中、 n は前記と同義であり、 R^{43} および R^{44} はそれぞれ前記置換低級アルキルにおける置換基の定義 (xi) で示した R^{43} および R^{44} と同義である) である化合物

(I v) は、以下の工程に従い製造することもできる。



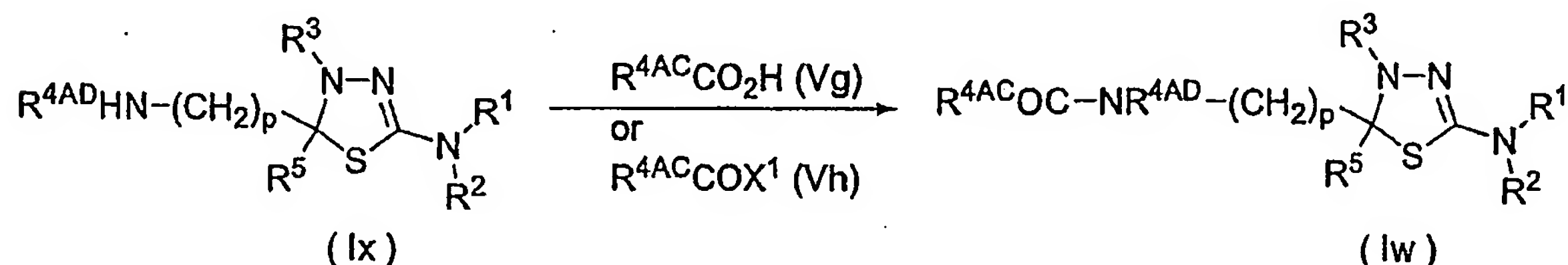
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{43} 、 R^{44} および n は前記と同義である)

化合物 (Iv) は、製造法 1～12 で得られる化合物 (Ioa) を無溶媒で、または反応に不活性な溶媒中、必要に応じ 0.5～大過剰量の適当な塩基の存在下、1当量～大過剰量の化合物 (IX) と、 -30°C ～ 150°C の間の温度で 5 分間～72 時間反応させることによって製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、DBUなどがあげられる。

製造法 15

化合物 (I) のうち、 R^4 が $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{4\text{AD}}\text{COR}^{4\text{AC}}$ (式中、 p 、 $\text{R}^{4\text{AD}}$ および $\text{R}^{4\text{AC}}$ はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Ix) は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 $\text{R}^{4\text{AC}}$ 、 $\text{R}^{4\text{AD}}$ および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (Iw) は、製造法 1～13 で得られる化合物 (Ix) と 1～30 当量の化合物 (Vg) を、反応に不活性な溶媒中、1～30 当量の適当な縮合剤および

1～30当量の適当な活性化剤の存在下、 -78°C から 100°C の間の温度で、好ましくは 0°C ～ 50°C の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な縮合剤としては、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、EDCI塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などがあげられる。適当な活性化剤としては、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物などがあげられる。

また、別法として、化合物(Iw)は、化合物(Ix)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、0.5～50当量の適当な塩基の存在下、1～30当量の化合物(Vh)と -78°C ～ 100°C の間の温度で、好ましくは -10°C ～ 30°C の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばピリジン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウムなどがあげられる。

化合物(I)における各官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(Larock)著(1989年)などに記載の方法]で、またはそれらに準じて行うこともできる。

また、上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を製造することができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

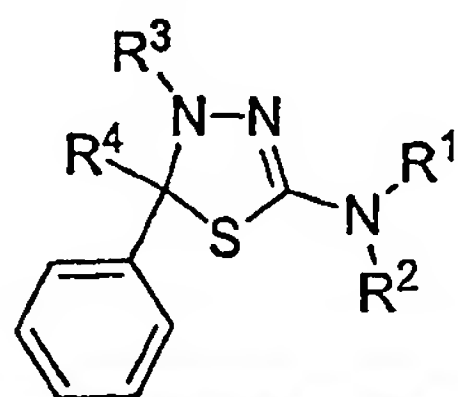
化合物（I）の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が、本発明のM期キネシンE g 5阻害剤などには、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

化合物（I）または化合物（I A）の塩を取得したいとき、化合物（I）または化合物（I A）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）または化合物（I A）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）、化合物（I A）およびそれらの薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明のM期キネシンE g 5阻害剤などに使用することができる。

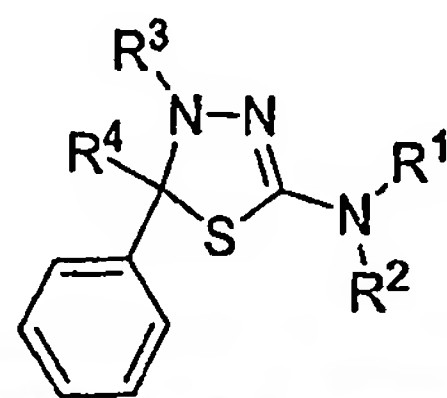
本発明によって得られる化合物（I）の具体例を第1～14表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

第1表



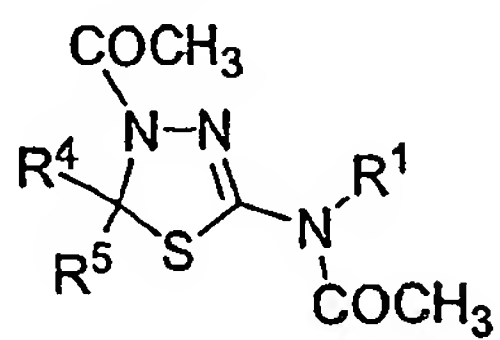
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	1	H	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃
2	2	H	COCH ₃	COCH ₃	CH ₂ CH ₃
3	3	H	COCH ₃	COCH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃
4	4	H	COCH ₃	COCH ₃	CH(CH ₃) ₂
5	5	H	COCH ₃	COCH ₃	
6	6	H	COCH ₃	COCH ₃	
7	7	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃
8	8	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₃	CH ₃
8	9	CH ₂ CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃
9	10	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	COCH ₃	CH ₃
9	11	(CH ₂) ₂ CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃
10	12			COCH ₃	CH ₃
10	13		COCH ₃	COCH ₃	CH ₃
11	14	H	H	COCH ₃	CH ₃
12	15	CH ₃	H	COCH ₃	CH ₃
13	16	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	CH ₃
14	17	CH ₃	H	COCH ₂ CH ₃	CH ₃

第1表続き



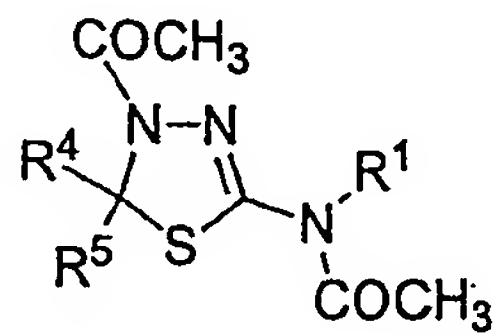
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
15	18	CH ₃	COCH ₃	COCH ₂ CH ₃	CH ₃
16	19	CH ₃	COCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₃	CH ₃
17	20	CH ₃	CO(CH ₂) ₂ CH ₃	CO(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃
18	21	CH ₃	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃

第2表



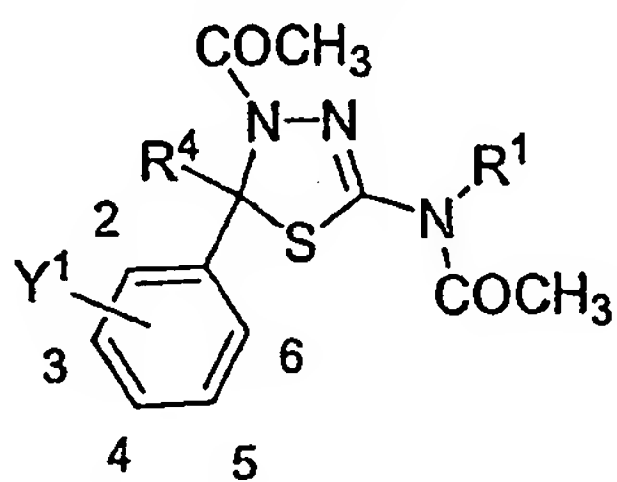
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ⁴	R ⁵
19	22	H	CH ₃	CH ₃
20	23	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃
21	24	H	CH ₃	•CH ₂ CH ₂ -
22	25	H	CH ₃	•CH=CH-
23	26	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃
24	27	H		
25	28	H		
27	30	H		
26	29	H		
28	31	H		
29	32	H	CH ₃	
30	33	H	CH ₃	
31	34	H	CH ₃	
32	35	H	CH ₃	

第2表続き



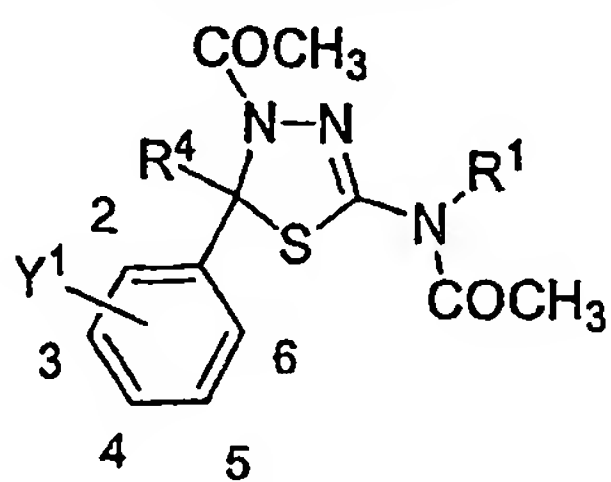
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ⁴	R ⁵
33	36	H	CH ₃	
34	37	H	CH ₃	
35	38	H	CH ₃	
36	39	H	CH ₃	
37	40	H	CH ₃	
38	41	CH ₂ CH ₃	CH ₃	
39	42	H	CH ₃	
40	43	H	CH ₃	
41	44	H	CH ₃	
42	45	H	CH ₃	

第3表



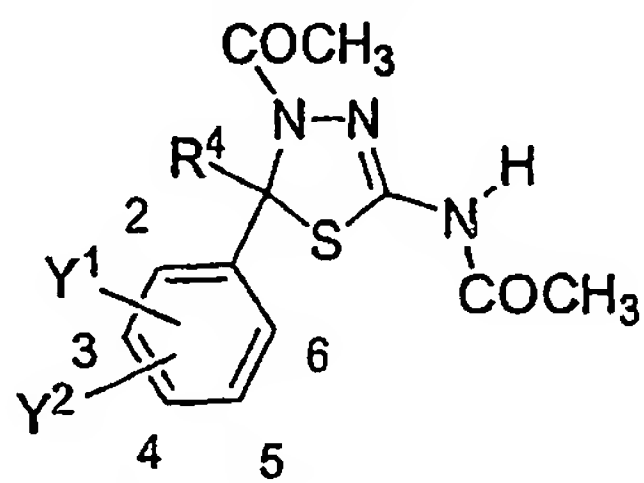
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ⁴	Y ¹ (置換位置)
43	46	H	CH ₃	CH ₃ (2)
44	47	H	CH ₃	CH ₃ (3)
45	48	H	CH ₃	CH ₃ (4)
46	49	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃ (2)
47	50	H	CH ₃	OCH ₃ (2)
48	51	H	CH ₃	OCH ₃ (3)
49	52	H	CH ₃	OCH ₃ (4)
50	53	H	CH ₃	F (2)
51	54	H	CH ₃	F (3)
52	55	H	CH ₃	F (4)
53	56	H	CH ₃	Cl (2)
54	57	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl (2)
55	58	H	CH ₃	Cl (3)
56	59	H	CH ₃	Cl (4)
57	60	H	CH ₃	Br (2)
58	61	H	CH ₃	OCOCH ₃ (2)
59	62	H	CH ₃	OCOCH ₃ (3)
60	63	H	H	OCOCH ₃ (3)

第3表続き



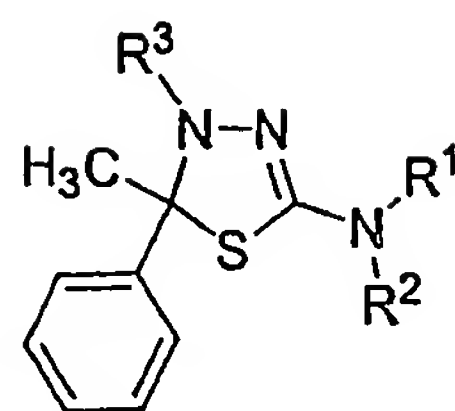
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ⁴	Y ¹ (置換位置)
61	64	H	CH ₃	OCOCH ₃ (4)
62	65	H	CH ₃	NO ₂ (2)
63	66	H	CH ₃	NO ₂ (3)
64	67	H	CH ₃	NO ₂ (4)
65	68	H	CH ₃	OH (2)
66	69	H	CH ₃	OH (3)
67	70	H	CH ₃	OH (4)
68	71	H	CH ₃	CN (3)
69	72	H	CH ₃	CN (4)
70	73	H	CH ₃	CF ₃ (3)
71	74	H	CH ₃	COOH (2)

第4表



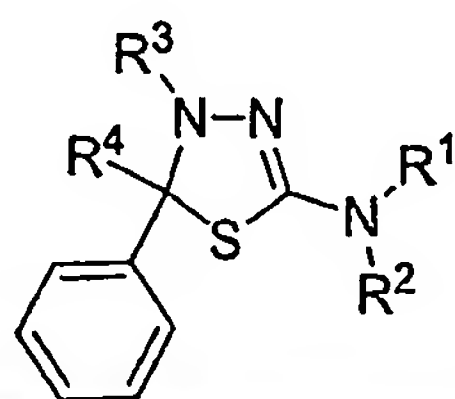
参考例 番号	化合物 番号	Y ¹ (置換位置)	Y ² (置換位置)
72	75	OCH ₃ (2)	OCH ₃ (6)
73	76	OH (3)	OH (5)
74	77	OH (3)	OH (4)
75	78	CH ₃ (2)	CH ₃ (4)

第5表



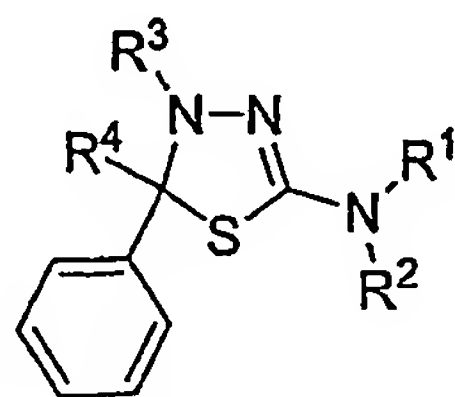
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³
76	79	CH ₂ CH=CH ₂	COCH ₃	COCH ₃
77	80	CH ₂ CH=CH ₂	H	COCH(CH ₃) ₂
77	81	CH ₂ CH=CH ₂	COCH ₃	COCH(CH ₃) ₂
78	82	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃
79	83	CH ₃	H	COCH(CH ₃) ₂
79	84	CH ₃	COCH ₃	COCH(CH ₃) ₂
80	85	H	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂
81	86	H	H	COCH(CH ₃) ₂
81	87	H	COCH ₃	COCH(CH ₃) ₂
82	88	H	COCH(CH ₃) ₂	COCH ₃
83	89	H		COCH ₃
84	90	H	H	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
84	91	H	COCH(CH ₃) ₂	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
85	92	H	COCH ₃	COC(CH ₃) ₃
86	93	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃

第6表



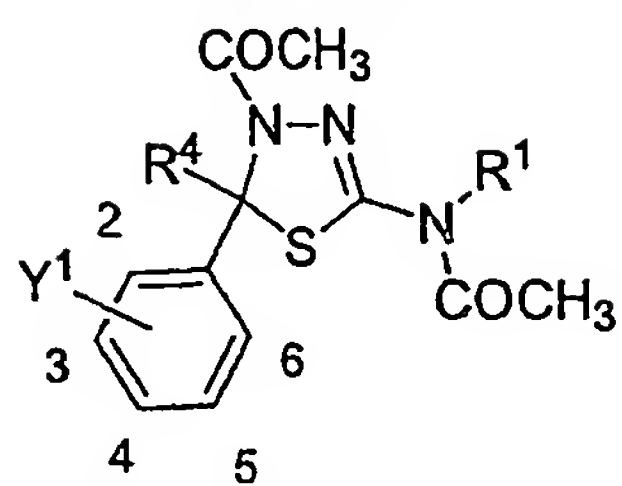
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
87	94	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃
88	95	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
89	96	-CH ₃	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
90	97	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ CH ₃
91	98	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ OCH ₃
92	99	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
93	100	H	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
94	101	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHCOCF ₃
95	102	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
96	103	H	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
97	104	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
98	105	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ COOCH ₃
99	106	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ COOH
100	107	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CONH ₂
101	108	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CONHOH
102	109	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CONHCH ₃
103	110	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂
104	111	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
105	112	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₃ CH ₃

第6表続き



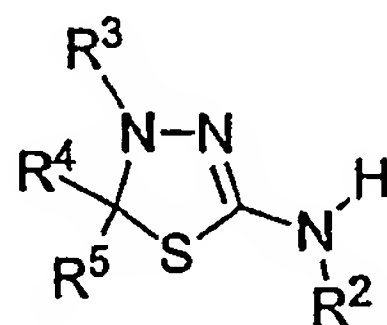
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
106	113	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
107	114	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₃ COOCH ₃
108	115	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₃ COOH
109	116	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₃ CONHCH ₃
110	117	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₃ CONH ₂
111	118	H	H	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
112	119	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
113	120	H	H	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
114	121	H	CO(CH ₂) ₅ Br	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
115	122	H	CO(CH ₂) ₅ N ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
116	123	H	CO(CH ₂) ₅ NH ₂	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
117	124	H	CO(CH ₂) ₅ NHCOCH ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃

第7表



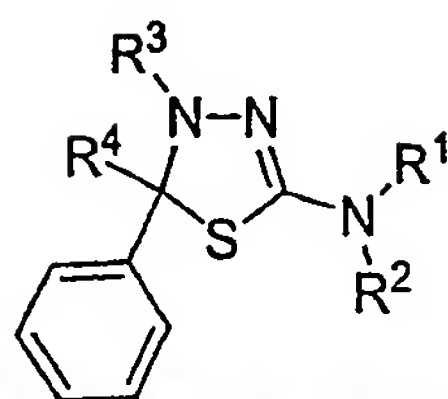
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ⁴	Y ¹ (置換位置)
118	125	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCOCH ₃ (3)
119	126	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OH (3)
120	127	H	CH ₃	OCONHCH ₂ CH ₃ (3)

第8表



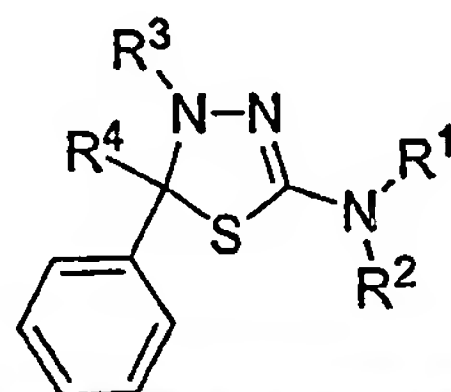
参考例 番号	化合物 番号	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
121	128	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	
122	129	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	
123	130	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	
124	131	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	
125	132	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	
126	133	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	
127	134	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	
128	135	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	
129	136	CO ₂ C(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₃	
130	137	CON(CH ₃) ₂	COCH ₃	CH ₃	

第9表



参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
131	138			COCH ₃	CH ₃
132	139			COCH ₃	CH ₃
133	140	H	CO(CH ₂) ₄ CH ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
134	141	H	COCH=CHCH ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
135	142	H		COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
136	143	H	COC(CH ₃) ₂ OCOCH ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
137	144	H	COC(CH ₃) ₂ OH	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
138	145	H	COCH ₂ OCH ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
139	146	H	COCH ₂ Cl	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
140	147	H	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
141	148	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
142	149	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
143	150			COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
144	151	H	CO(CH ₂) ₃ Br	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
145	152			COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
146	153	H	CO(CH ₂) ₄ Br	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃

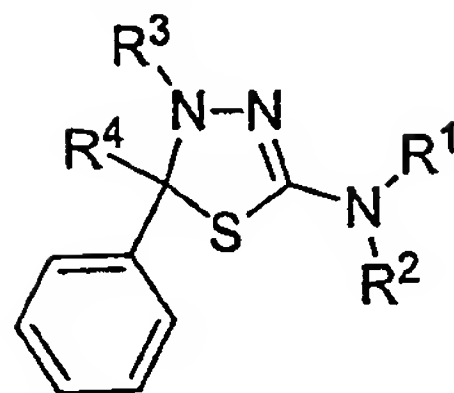
第9表続き



参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
147	154			COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
148	155	H	CO(CH ₂) ₅ Br	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
149	156			COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
150	157	H	H	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
151	158	H	CO(CH ₂) ₃ Br	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
152	159			COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
153	160	H	COC(CH ₃) ₃	CSCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
154	161	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
155	162	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
156	163	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
156	164*	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
157	165	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
158	166	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₃ OH
159	167	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₃ OSO ₂ NH ₂

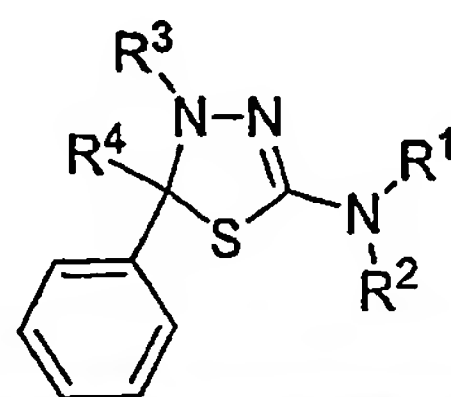
*) 化合物 164 : 化合物 163 の異性体

第9表続き



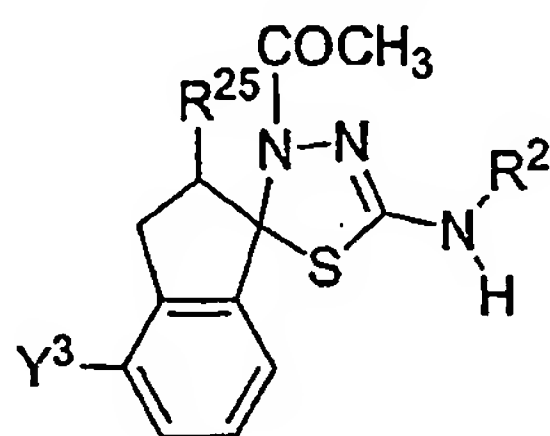
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
160	168	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
160	169	H	COCH ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
161	170	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂
161	171	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂
162	172	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	
163	173	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₃
164*	174	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
165	175	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH
166	176	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₃
167	177	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
168	178	H	H	COCH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
169	179	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
170	180	H	H	COCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
171	181	H	COC(CH ₃) ₃	COCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
172	182			COCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
173	183			COCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃

第9表続き



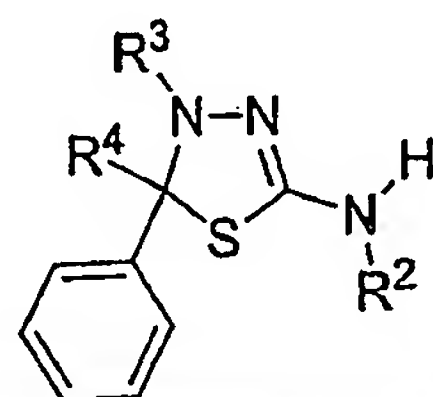
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
174	184	H		COCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
175	185	H	COCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
176	186	H	H	COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
177	187	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
178	188			COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
179	189			COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
180	190	H	H	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ COOCH ₃
181	191	H		COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ COOCH ₃
182	192			COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ COOCH ₃
183	193			COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ COOH
184	194			COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH

第 1 0 表



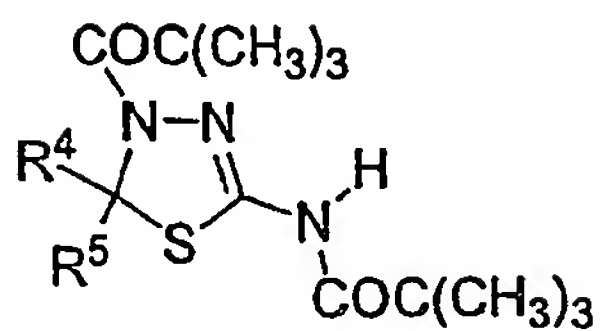
参考例 番号	化合物 番号	R ²	R ²⁵	Y ³
185	195	COC(CH ₃) ₃	OCOCH ₃	H
186	196	COC(CH ₃) ₃	OH	H
187	197	H	H	OCOCH ₃
188	198	COC(CH ₃) ₃	H	OCOCH ₃
189	199	COC(CH ₃) ₃	H	OH

第 1 1 表



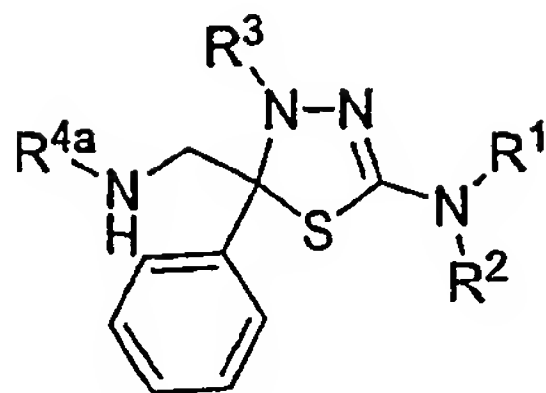
参考例 番号	化合物 番号	R ²	R ³	R ⁴
190	200	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ COOCH ₃
191	201	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ OH
192	202	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ CHO
193	203	COCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ COOCH ₃
194	204	COCH ₃	COCH ₃	(CH ₂) ₂ CON(OCH ₃)CH ₃
195	205	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₂ CON(OCH ₃)CH ₃

第 1 2 表



实施例 番号	化合物 番号	R ⁴	R ⁵
11	206	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ CH ₃	
12	207	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	
13	208	CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	
14	209	(CH ₂) ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	
15	210	(CH ₂) ₂ NH ₂	
16	211	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₃	
17	212	(CH ₂) ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	
18	213	(CH ₂) ₂ NH ₂	
19	214	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ N(CH ₃) ₂	
20	215	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ NH ₂	
21	216	CH ₂ NH ₂	
22	217	CH ₂ N(CH ₃) ₂	

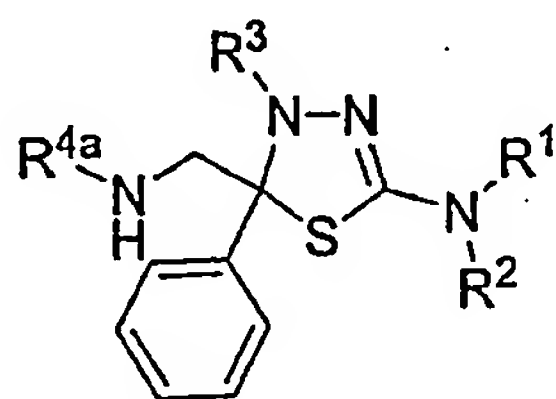
第 1 3 表



実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}
23	218	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ Cl
24	219	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N ₃
25	220*	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂
26	221	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂
27	222	H	H	COC(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃
28	223			COC(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃
29	224			COC(CH ₃) ₃	SO ₂ CH=CH ₂
30	225			COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂
31	226	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH
32	227	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₃
33	228	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂
34	229*	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂
35	230	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHC(CH ₂ OH) ₂ CH ₃
36	231	H	COCH ₃	COCH ₃	COOC(CH ₃) ₃
37	232	H	H	COCH ₃	COOC(CH ₃) ₃
38	233			COCH ₃	COOC(CH ₃) ₃
39	234			COCH ₃	SO ₂ CH=CH ₂

*) 化合物 2 2 1 および 2 2 9 はそれぞれ化合物 2 2 0 および 2 2 8 の塩酸塩

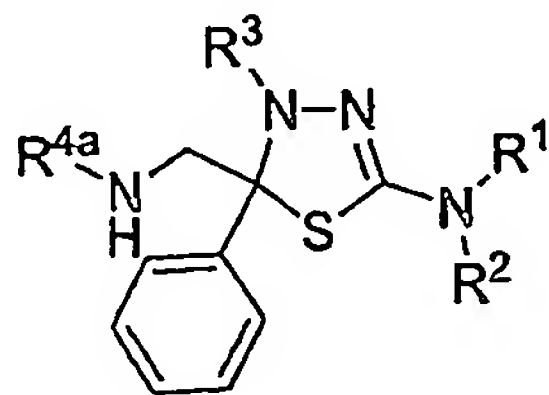
第 1 3 表 続 き



実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}
40	235			COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂
41	236			COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
42	237	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
43	238*	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
44	239			COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ Cl
45	240			COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N ₃
46	241			COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂
47	242	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	COOC(CH ₃) ₃
48	243	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	H
49	244	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ Cl
50	245	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N ₃
51	246	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂
52	247			COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
53	248			COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₃
54	249	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂

*) 化合物 2 3 8 は化合物 2 3 7 の塩酸塩

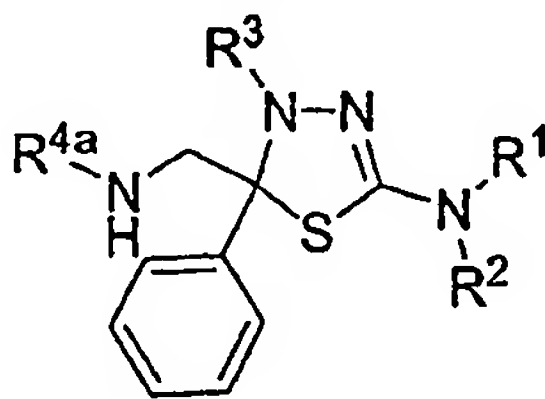
第13表続き



実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}
55	250	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂
56	251	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CF ₃
57	252	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
58	253*	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
59	254	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
60	255	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂
61	256	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
62	257	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
63	258	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
64	259	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	

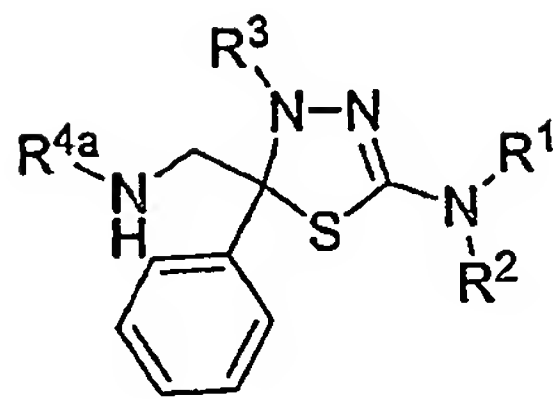
*) 化合物 253 は化合物 252 の塩酸塩

第 1 3 表 続 き



実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}
65	260	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
66	261	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂
67	262	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂
68	263	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃ CH ₃
69	264	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₃
70	265	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CN
71	266	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ NH ₂
72	267	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂
73	268	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CONH ₂
74	269	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ COOCH ₃
75	270	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃
76	271	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ COOH
77	272	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ COOH
78	273	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂

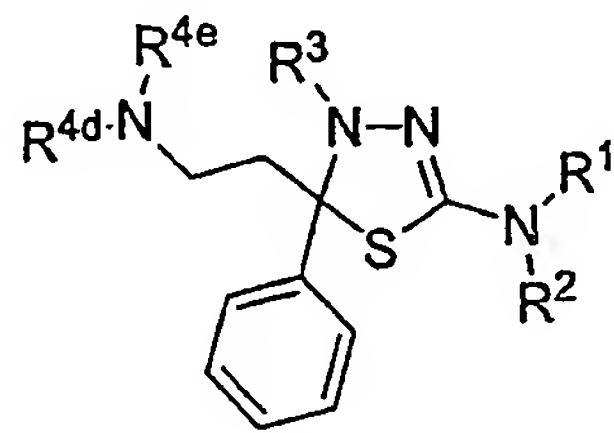
第 1 3 表 続 き

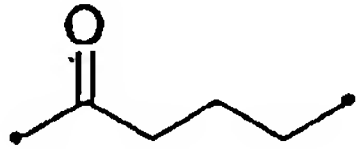
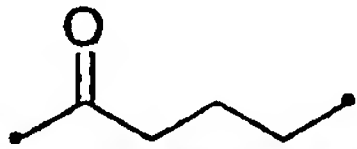


実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}
79	274	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
80	275	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ NH ₂
81	276*	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ NH ₂
82	277	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	
83	278	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	SO ₂ (CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ NH ₂
84	279			COCH ₃	COOC(CH ₃) ₃
85	280			COCH ₃	H
86	281			COCH ₃	SO ₂ CH=CH ₂
87	282			COCH ₃	
88	283	H	COC(CH ₃) ₃	COCH ₃	
89	284	H	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	

*) 化合物 2 7 6 は化合物 2 7 5 の塩酸塩

第 1 4 表



実施例 番号	化合物 番号	R^1	R^2	R^3	R^{4d}	R^{4e}
90	285	H	H	COCH ₃	COOC(CH ₃) ₃	H
91	286			COCH ₃	COOC(CH ₃) ₃	H
92	287			COCH ₃	H	H

次に、代表的な化合物（I）（化合物 1）の生物活性について試験例により具体的に説明する。

試験例 1 M 期集積作用試験

M 期集積作用試験は文献 [ネイチャー (Nature)、392 巻、p.300 (1998 年)] を参考にして実施した。ヒト大腸癌細胞 HCT 116 を化合物 1 とともに 17 時間培養した。最終濃度 $10 \mu\text{mol/L}$ となるように hoechst 33342 (シグマ・アルドリッチ社、カタログ番号 B-2261) を加え、10 分間放置し、染色体を可視化した。倒立蛍光顕微鏡 (ニコン社、カタログ番号 TE300) で蛍光像および位相差像を観察した。染色体が凝縮し、丸くなった細胞を M 期の細胞とした。測定した全細胞中の M 期細胞の割合を M 期集積率とした。化合物未処理の細胞での M 期集積率は約 5% であるのに対して、代表化合物 1 は濃度依存的に M 期集積率を増加させ、 $3 \mu\text{mol/L}$ における M 期集積率は約 70% であった。また、その凝集した染色体の局在は微小管作用薬を処理して M 期に集積した細胞のものとは異なり、細胞内に環状に分布する特徴的な表現型を示した。

以上の結果から、化合物 1 は微小管作用薬とは異なるタイプの M 期作用薬であることが示唆された。

試験例 2 免疫細胞化学染色による M 期細胞表現型解析

免疫細胞化学染色による M 期細胞表現型解析は文献 [オンコジーン (Oncogene)、19 巻、p.5303 (2000 年)] を参考にして実施した。ヒト肺癌細胞 A549 を化合物 1 とともに 17 時間培養した。リン酸緩衝溶液 (PBS) で洗浄後、 -20°C で保冷したメタノールで 1 分間処理し、細胞を固定化した。PBS で洗浄後、0.2% Triton-X を含む PBS で 15 分間浸透化した。PBS で洗浄後、ブロッッキング溶液 [1% ウシ胎児血清 (Fetal Bovine Serum) を含む PBS] で 30 分間ブロッッキングし、1 次抗体溶液 (0.2% monoclonal mouse anti- α -tubulin (シグマ・アルドリッチ社、カタログ番号 T-9026) および 0.2% rabbit anti- γ -tubulin (シグマ・アルドリッチ社、カタログ番号 T-3559) を含むブロッッキング溶液) と 30 分間反応させた。PBS

で洗浄後、2 次抗体溶液 (0.025% Alexa Fluor 546-conjugated anti-mouse IgG antibody (モレキュラープローブ社、カタログ番号 A-11030)、0.5% Alexa Fluor 488-conjugated anti-rabbit IgG antibody (モレキュラープローブ社、カタログ番号 A-11034) および 1 μ mol/L hoechst 33342 を含むブロッキング溶液) と 30 分間反応させ、微小管、中心体および染色体を可視化した。倒立蛍光顕微鏡を用いて M 期の細胞の表現型を観察した。化合物 1 により M 期に集積した細胞は、単星状微小管 (モナストラル・マイクロチューブル・アレイ)、単極性中心体 (モノポーラー・スピンドル)、環状に分布した染色体の局在、という特徴的な表現型を示した。このような M 期の表現型は文献に記載された Eg5 に対する中和抗体[セル (Cell)、83 巻、p.1159 (1995 年)]や Eg5 特異的阻害剤モナストロール[サイエンス (Science)、286 巻、p.971 (1999 年)]で処理した細胞と同様な表現型であった。

以上の結果から、代表化合物 1 は Eg5 を阻害することが示唆された。

試験例 3 Eg5 酵素に対する阻害試験

組換え型全長ヒト Eg5 蛋白質の調製は文献[セル (Cell)、83 巻、p.1159 (1995 年)]を参考にして実施した。His タグを N 末端に融合した全長ヒト Eg5 を発現するバキュロウィルスを *Spodoptera frugiperda* (スポドプテラ フルギペルダ) (Sf) 9 昆虫細胞に感染させ、培養後、培養液を遠心して細胞沈殿物を回収した。細胞沈殿物をバッファーに懸濁し、遠心により上清を回収した。上清をニッケルアガロースカラムに通塔し、His タグを N 末端に融合した Eg5 をアフィニティー精製して部分精製標品を取得した。

Eg5 の ATPase 活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル (EMBO Journal)、13 巻、p.751 (1994 年)、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89 巻、p.4884 (1992 年)]を参考にして実施した。25 mmol/L ピペラジン N,N'-ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH

6.8)、1 mmol/L エチレンジグリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L MgCl_2 、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、100 $\mu\text{g/mL}$ ウシ血清アルブミン (BSA)、5 $\mu\text{mol/L}$ パクリタキセル (Paclitaxel)、25 $\mu\text{g/mL}$ チューブリン (Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号 TL238)、200 $\mu\text{mol/L}$ MESG substrate (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリンリボサイド) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号 E-6646)、1 U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号 E-6646) および 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 全長ヒト Eg5 部分精製標品で構成される反応溶液を調製した。段階的に希釈をした化合物 1 を含む反応溶液を 96-well プレートに分注した。酵素反応は 30°C で 30 分間実施した。ATPase 活性の指標となる 360 nm での吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC³⁸⁴) で測定した。Eg5 存在下、化合物 1 非存在下での吸光度を 100%、Eg5 非存在下、化合物 1 非存在下の吸光度を 0% として相対活性を計算し、 IC_{50} 値を算出した。

化合物 1 は濃度依存的に Eg5 の ATPase 活性を阻害し、その IC_{50} 値は 2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

以上、試験例 2 および試験例 3 の結果から、化合物 1 は Eg5 阻害作用を有することが示された。

試験例 4 Eg5 酵素に対する阻害試験 (2)

組換え型ヒト Eg5 モータードメイン蛋白質の調製は文献[バイオケミストリー (Biochemistry)、35 巻、p.2365 (1996 年)]を参考にして実施した。ヒト Eg5 モータードメインを発現するプラスミドを構築し、大腸菌 BL21 (DE3) へ形質転換した。形質転換体を 25°C で培養し、 OD_{600} が 0.74 になった時点で、終濃度 0.5 mmol/L になるようにイソプロピルー β -D-チオガラクトシドを添加した。さらに、4 時間培養後、培養液を遠心して菌体を回収した。菌体をバッファーに懸濁し、超音波破碎後、遠心により上清を回収した。上清を陽イオン交換カラムクロマトグラフィー

により精製し、部分精製標品を取得した。さらに、部分精製標品をゲルろ過カラムクロマトグラフィーにより精製し、最終精製標品を取得した。

Eg5 の ATPase 活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル (EMBO Journal)、13 巻、p.751 (1994 年)、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89 巻、4884 頁 (1992 年)]を参考にして実施した。次の 2 種類の溶液を用意した。25 mmol/L ピペラジン N, N'-ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレンジグリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L MgCl_2 、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、5 $\mu\text{mol/L}$ パクリタキセル (Paclitaxel)、167 $\mu\text{g/mL}$ ウシ血清アルブミン (BSA)、41.7 $\mu\text{g/mL}$ チューブリン (Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号 TL238)、333 $\mu\text{mol/L}$ MESG substrate (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリンリボサイド) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号 E-6646)、1.67 U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号 E-6646) および 1.33 $\mu\text{g/mL}$ ヒト Eg5 モータードメイン精製標品から構成される溶液 A を調製した。25 mmol/L ピペラジン N, N'-ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレンジグリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L MgCl_2 、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、5 $\mu\text{mol/L}$ パクリタキセル (Paclitaxel) および 2.5 mmol/L ATP から構成される溶液 B を調製した。溶液 A を 96-well プレートに各ウェル 45 μL ずつ分注した。溶液 B を用いて、被験化合物を段階的に希釈した。希釈された被験化合物溶液各 30 μL を、先の 96-well プレート内に分注された溶液 A と混合し、酵素反応を開始した。酵素反応は 30°C で 30 分間実施した。ATPase 活性の指標となる 360 nm での吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC³⁸⁴) で測定した。Eg5 存在下、被験化合物非存在下での吸光度を 100%、Eg5 非存在下、被験化合物

非存在下の吸光度を 0% として相対活性を計算し、IC₅₀ 値を算出した。

化合物 1、95、97、100、104、107、111、134、152、154、171、174、176、210、221、238 および 264 などは濃度依存的に Eg5 の ATPase 活性を阻害し、その IC₅₀ 値は 2 μ mol/L 以下であった。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される 1 種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、

通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01～1000mg、好ましくは0.05～500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人一人当たり0.001～1000mg、好ましくは0.01～300mgを一日一回ないし数回投与するか、または1日1～24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

以下に、実施例および参考例により、本発明を詳細に説明する。

実施例および参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)は、270 MHz または 300 MHz で測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

発明を実施するための最良の形態

実施例1：錠剤（化合物1）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物1、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20mgを含有する）を得る。

処方	化合物1	20	mg
	乳糖	143.4	mg

馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

実施例 2 : 錠剤 (化合物 134)

化合物 134, 40 g を用い、実施例 1 と同様に、標記錠剤 (1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する) を得る。

処方 化合物 134	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

実施例 3 : 錠剤 (化合物 104)

化合物 104, 40 g を用い、実施例 1 と同様に、標記錠剤 (1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する) を得る。

処方 化合物 104	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

実施例 4 : 注射剤 (化合物 107)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 107, 1 g を精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン 12 g および注射用グリセリン 25 g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000 ml として練合・乳化する。得ら

れた分散液を0.2 μ m ディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2ml ずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2mg を含有する）を得る。

処方	化合物107	2	mg
	精製大豆油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	注射用蒸留水	1.72	ml
		2.00	ml

実施例5：注射剤（化合物104）

化合物104, 40g を用い、実施例4と同様にして、標記注射剤（1バイアルあたり活性成分2mg を含有する）を得る。

処方	化合物104	2	mg
	精製大豆油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	注射用蒸留水	1.72	ml
		2.00	ml

実施例6：錠剤（化合物95）

化合物95 40g を用い、実施例1と同様にして、標記錠剤（1錠あたり活性成分20mg を含有する）を得る。

処方	化合物95	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg

ステアリン酸マグネシウム 0.6 mg

200 mg

実施例 7 : 錠剤 (化合物 100)

化合物 100 40 g を用い、実施例 1 と同様にして、標記錠剤 (1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する) を得る。

処方 化合物 100	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	0.6	mg
	200	mg

実施例 8 : 錠剤 (化合物 152)

化合物 152 40 g を用い、実施例 1 と同様にして、標記錠剤 (1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する) を得る。

処方 化合物 152	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	0.6	mg
	200	mg

実施例 9 : 注射剤 (化合物 176)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 176、1 g および D-マンニトール 5 g を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を 6 に調整した後、注射用蒸留水で全量を 1000 mL とする。得られた混合液をガラスバイアルに 2 mL ずつ無菌的に充填して、注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する) を得る。

処方	化合物 1 7 6	2	mg
	D-マンニトール	1 0	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2. 0 0	mL

実施例 1 0 : 注射剤 (化合物 1 7 4)

化合物 1 7 4、1 g を用い、製剤例 9 と同様にして、標記注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する) を得る。

処方	化合物 1 7 4	2	mg
	D-マンニトール	1 0	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2. 0 0	mL

実施例 1 1 (化合物 2 0 6)

参考例 1 9 2 で得られた化合物 2 0 2 (55.8 mg, 0.143 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) に溶解した。この溶液に酢酸 (0.0450 mL, 0.786 mmol)、n-プロピルアミン (0.0538 mL, 0.654 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg, 0.612 mmol) を順次加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水 = 100/10/1) で精製することにより、化合物 2 0 6 (51.9 mg, 84%) を得た。

ESI-MS m/z 865 (2M+H)⁺.

実施例 1 2 (化合物 2 0 7)

実施例 1 1 と同様にして、参考例 1 9 2 で得られた化合物 2 0 2 (51.5 mg, 0.132 mmol)、酢酸(0.0460 mL, 0.804 mmol)、ジエチルアミン(0.0690 mL, 0.667 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(115 mg, 0.542 mmol)より、化合物 2 0 7 (53.0 mg, 90%)を得た。

APCI-MS m/z 447 ($M+H$)⁺.

実施例 1 3 (化合物 2 0 8)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(2.93 g, 17.1 mmol)をアセトニトリル(100 mL)に溶解した。この溶液に二炭酸-*tert*-ブチル(5.09 g, 22.9 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(2.21 g, 18.1 mmol)を順次加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)で精製することにより、2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン(865 mg, 21%)を得た。

工程 2 : 上記で得られた 2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン(851 mg, 3.62 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解した。この溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(1.03 g, 8.04 mmol)を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、ピリジン(1.75 mL, 21.7 mmol)および塩化トリメチルアセチル(2.23 mL, 18.1 mmol)を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)で精製することにより、化合物 2 0 8 (910 mg, 53%)を得た。

APCI-MS m/z 477 ($M+H$)⁺.

実施例 1 4 (化合物 2 0 9)

工程 1 : 酢酸パラジウム(II) (125 mg, 0.559 mmol)およびトリフェニルホスフィン(317 mg, 1.21 mmol)を THF (50 mL)に溶解した。この溶液に N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン(2.07 g, 10.9 mmol)、フェニル ボ ロ ン 酸 (1.61 g, 13.2 mmol)、蒸留水(0.477 mL, 26.5 mmol)およびトリメチル酢酸無水物 (3.23 mL, 15.9 mmol)を順次加えた後、60℃に加熱し、24 時間撹拌した。反応液をろ過した

後、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)で精製することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチルフェニルケトン(1.85 g, 68%)を得た。

工程 2 : 上記で得られた 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチルフェニルケトン(513 mg, 2.06 mmol)をメタノール(40 mL)に溶解した。この溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(562 mg, 4.40 mmol)を加え、室温で8時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、淡黄色固体(513 mg)を得た。得られた固体の一部(198 mg)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、ピリジン(0.300 mL, 3.73 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.415 mL, 3.37 mmol)を加え、室温で22時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、化合物 2 0 9 (319 mg, 82%)を得た。

APCI-MS m/z 491(M+H)⁺.

実施例 1 5 (化合物 2 1 0)

実施例 1 4 で得られた化合物 2 0 9 (274 mg, 0.557 mmol) をジクロロメタン(5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.0 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=100/10/1) で精製することにより、化合物 2 1 0 をトリフルオロ酢酸塩として(252 mg, 90%) 得た。

APCI-MS m/z 391(M+H)⁺.

実施例 1 6 (化合物 2 1 1)

実施例 1 5 で得られた化合物 2 1 0 のトリフルオロ酢酸塩(103 mg, 0.240 mmol) をアセトニトリル(5 mL) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(63.0 mg, 0.516 mmol) および無水酢酸(0.0907 mL, 0.960 mmol) を順次加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより、化合物 2 1 1 (55.6 mg, 54%) を得た。

APCI-MS m/z 431 (M-H)⁻.

実施例 1 7 (化合物 2 1 2)

工程 1 : 3-ブロモフェノールから新実験化学講座、1 4 巻、5 6 8 ページ (丸善株式会社、1 9 7 8 年) に記載の方法によって得られる 1-ブロモ-3-(メトキシメトキシ) ベンゼン (3.938 g, 18.14 mmol) をテトラヒドロフラン(8 mL) に溶解し、-78°C に冷却下、*n*-ブチルリチウムの 1.56 mol/L ヘキサン溶液(12.2 mL, 19.0 mmol) を徐々に加えた。次いで、THF(16 mL) を加えた後、同温度で 30 分間攪拌した。反応液を THF(10 mL) に溶解した *tert*-ブチル [2-(*N*-メトキシ-*N*-メチルカルバモイル) エチル] カルバマート(該化合物は *N*-*tert*-ブトキシカルボニル-β-アラニンと *N*, *O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の縮合により得られる)(2.010 g, 8.653 mmol) に -18°C で、徐々に加えた。同

温度で1時間撹拌した。水および飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4)で精製することにより、*tert*-ブチル {3-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-オキソプロピル}カルバマート(1.568 g, 59%)を得た。

APCI-MS m/z 310 ($M+H$)⁺.

工程2：参考例190の工程1と同様にして、上記で得られた*tert*-ブチル {3-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-オキソプロピル}カルバマート(1.406 g, 4.546 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(1.131 g, 8.864 mmol)から、粗製の3'-(メトキシメトキシ)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(1.355 g)を得た。

工程3：参考例190の工程2と同様にして、上記で得られた粗製の3'-(メトキシメトキシ)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(1.32 g)、塩化トリメチルアセチル(2.55 mL, 20.7 mmol)およびピリジン(2.10 mL, 26.0 mmol)から、化合物212(1.01 g, 2段階で41%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 2.47 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 6.87-6.98 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.86 (s, 1H).

APCI-MS m/z 549 ($M-H$)⁻.

実施例18 (化合物213)

実施例17で得られた化合物212(502 mg, 9.12 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(10 mL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、化合物 2 1 3 (334 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.15 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.81-3.05 (m, 2H), 6.57-6.70 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 8.2 Hz, 1H), 9.40 (br, 1H).

APCI-MS m/z 407 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 9 (化合物 2 1 4)

実施例 1 5 で得られた化合物 2 1 0 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理して得られるフリー体(50 mg, 0.13 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.072 mL, 0.52 mmol)および塩化ジメチルスルファモイル(0.028 mL, 0.26 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にジクロロメタン(1 mL)を加え、更に3.5時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=6/1)で精製することにより、化合物 2 1 4 (44 mg, 69%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.56 (m, 1H), 2.818 (s, 3H), 2.820 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.27 (brt, J = 6.3 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.93 (brs, 1H).

APCI-MS m/z 496 ($M-H$) $^-$.

実施例 2 0 (化合物 2 1 5)

実施例 1 5 で得られた化合物 2 1 0 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理して得られるフリー体(63 mg, 0.16 mmol)をDMF(1 mL)に溶解し、塩化スルファモイル(57 mg, 0.49 mmol)およびトリエチルアミン(0.090 mL, 0.65 mmol)を加え、室温で21.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムおよびメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフ(クロロホルム/メタノール=6/1)で精製することにより、化合物 2 1 5 (14 mg, 18%)を得た。

APCI-MS m/z 470 (M+H)⁺.

実施例 2 1 (化合物 2 1 6)

実施例 1 3 で得られる化合物 2 0 8 (3.13 g, 6.57 mmol)を4 mol/L塩化水素-酢酸エチル(30 mL)に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 1 6 (2.80 g, 定量的)を塩酸塩として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.17 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 4.06 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 5H), 8.30 (brs, 3H), 11.17 (s, 1H).

実施例 2 2 (化合物 2 1 7)

実施例 2 1 で得られる化合物 2 1 6 の塩酸塩(40 mg, 0.097 mmol)を1, 2-ジクロロエタン(1 mL)に懸濁し、37% ホルマリン水溶液(0.080 mL)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(100 mg, 0.472 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物 2 1 7 (27 mg, 69%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.43 (s, 6H), 3.31 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.06-7.65 (m, 5H), 7.88 (s, 1H).

APCI-MS m/z 405 (M+H)⁺.

実施例 2 3 (化合物 2 1 8)

実施例 2 1 で得られた化合物 2 1 6 の塩酸塩(2.80 g, 6.78 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン(3.80 mL, 27.3 mmol)および塩化3-クロロプロパンスルホニル(1.24 mL, 10.2 mmol)を加え、同温度で20分間攪

拌した。反応液に水および1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、化合物 2 1 8 (3.01 g, 86%)を得た。

ESI-MS m/z 515, 517 (M-H)⁻.

実施例 2 4 (化合物 2 1 9)

実施例 2 3 で得られた化合物 2 1 8 (3.01 g, 5.82 mmol)、ヨウ化ナトリウム (17.50 g, 116.8 mmol) およびアジ化ナトリウム (3.80 g, 58.5 mmol) を DMF (50 mL) に懸濁し、90°C で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 1 9 (2.29 g, 75%) を得た。

APCI-MS m/z 524 (M+H)⁺.

実施例 2 5 (化合物 2 2 0)

実施例 2 4 で得られた化合物 2 1 9 (2.29 g, 4.37 mmol) を THF (75 mL) に溶解し、水 (15 mL) およびトリフェニルホスフィン (1.73 g, 6.60 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル、次いで酢酸エチルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 2 0 (1.74 g, 80%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H).

APCI-MS m/z 498 (M+H)⁺.

実施例 2 6 (化合物 2 2 1)

実施例 2 5 で得られた化合物 2 2 0 (452 mg, 0.909 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に懸濁し、氷冷下、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (0.5 mL) を加え、同温度で 30 分

間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルトリチュレーションした後、酢酸エチルおよびn-ヘキサンから結晶化することにより、化合物221 (431 mg, 89%)を塩酸塩として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.24 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.00 (br, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H), 8.46 (br, 1H).

実施例27 (化合物222)

実施例13で得られる化合物208 (3.72 g, 9.48 mmol)をtert-ブタノール (150 mL)および塩酸-酢酸ナトリウム水溶液(pH = 3; 50 mL)に溶解した。この溶液に水素化ほう素ナトリウム(3.6 g, 94.8 mmol)を室温に加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液に酢酸(5.4 mL)を加え、室温で30分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンでリスラリーすることにより、化合物222 (3.10g, 99%)を得た。

APCI-MS m/z 393($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例28 (化合物223)

実施例27で得られた化合物222 (103 mg, 0.262 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、ピリジン(0.055 mL, 0.68 mmol)および4-ブロモブチリルクロリド(0.076 mL, 0.66 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジメチルスルホキシド (DMSO) (1 mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(63 mg, 0.77 mmol)を加え、室温から100°Cに徐々に加熱しながら12分間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1)で精製することにより、化合物223 (91 mg, 75%)を得た。

APCI-MS m/z 461 (M+H)⁺.

実施例 29 (化合物 224)

実施例 28 で得られた化合物 223 (79 mg, 0.17 mmol) を 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (1 mL) に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (0.086 mL, 0.62 mmol) および塩化 2-クロロエタンスルホン (0.025 mL, 0.24 mmol) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に水および 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) で精製することにより、化合物 224 (57 mg, 74%) を得た。

APCI-MS m/z 451 (M+H)⁺.

実施例 30 (化合物 225)

実施例 29 で得られた化合物 224 (56 mg, 0.12 mmol) を室温で 7 mol/L アンモニア-メタノール (1 mL) に加えた。16.5 時間後、反応液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (含アンモニアクロロホルム/メタノール/クロロホルム = 1.8/0.2/1) で精製することにより、化合物 225 (31 mg, 53%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.01 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.41 (br, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H).

APCI-MS m/z 468 (M+H)⁺.

実施例 31 (化合物 226)

実施例 25 で得られた化合物 220 (16.6 mg, 0.0334 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) およびメタノール (0.2 mL) の混合溶媒に溶解し、グリコール亜硫酸塩 (0.005 mL, 0.07 mmol) を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応液に DMF (0.5 mL) およびグリコール亜硫酸塩 (0.010 mL, 0.13 mmol) を加え、90°C で 7.5 時間攪拌した。

後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(含アンモニアクロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、化合物 2 2 6 (4.7 mg, 26%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.99 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 4H), 3.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H).

APCI-MS m/z 542 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 3 2 (化合物 2 2 7)

実施例 2 5 で得られた化合物 2 2 0 (19 mg, 0.038 mmol)を THF (0.5 mL)に溶解し、アセトアルデヒド(0.011 mL, 0.20 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(4.5 mg, 0.12 mmol)を加え、18時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(含アンモニアクロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物 2 2 7 (6.5 mg, 32%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.64-3.32 (m, 6H), 3.64 (br, 1H), 4.02 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.25 (br, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 8.01 (m, 1H).

APCI-MS m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 3 3 (化合物 2 2 8)

参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 0 (51 mg, 0.12 mmol)を 7 mol/Lアンモニア-メタノール(1 mL)に加え、室温で18.5時間攪拌した。更に、反応液に 7 mol/Lアンモニア-メタノール(1 mL)を加え、室温で24時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=6/1)で精製し

WO 2004/092147
FCI/JF2004/005487
た後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 2 8 (26 mg, 49%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.16 (brs, 4H), 3.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H).

APCI-MS m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 3 4 (化合物 2 2 9)

実施例 2 6 と同様にして、実施例 3 3 で得られる化合物 2 2 8 (181 mg, 0.410 mmol)を 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (0.6 mL) で処理することにより、化合物 2 2 9 (化合物 2 2 8 の塩酸塩) (184 mg, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.15 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 8.50 (br, 3H).

実施例 3 5 (化合物 2 3 0)

参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 0 (51 mg, 0.12 mmol)をアセトニトリル (1.5 mL) に懸濁し、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール (258 mg, 2.45 mmol) を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応液にアセトニトリル (2 mL) および水 (0.6 mL) を順次加え、4 日間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (含アンモニアクロロホルム/メタノール = 9/1) で精製した後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 3 0 (31 mg, 49%)を得た。

APCI-MS m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 3 6 (化合物 2 3 1)

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (2.91 g, 9.44 mmol) を無水酢酸 (30 mL) に加え、130°C で 5 分間、次いで 70°C で 1 時間攪拌した。反応液を放冷後、ジイソプロピルエーテルおよび n-ヘキサンの

混合溶媒でトリチュレーションすることにより、化合物 2 3 2 (2.06 g, 56%)を得た。

APCI-MS m/z 393 (M+H)⁺.

実施例 3 7 (化合物 2 3 2)

実施例 3 6 で得られた化合物 2 3 1 (2.01 g, 5.12 mmol)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、ヒドラジン 1 水和物(8.0 mL, 0.16 mol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を12連並列分取クロマトグラフィー(山善: Hi-Flash™ column、ヘキサン/酢酸エチル=2/3)で精製することにより、化合物 2 3 2 (1.42 g, 79%)を得た。

APCI-MS m/z 351 (M+H)⁺.

実施例 3 8 (化合物 2 3 3)

実施例 2 8 と同様にして、実施例 3 7 で得られた化合物 2 3 2 (1.01 g, 2.88 mmol)をピリジン(0.585 mL, 7.23 mmol)の存在下、塩化 4 - ブロモブチリル (0.840 mL, 7.24 mmol)と反応させた後、次いで、DMSO(20 mL)中、酢酸ナトリウム(608 mg, 7.41 mmol)で処理することにより、化合物 2 3 3 (0.99 g, 82%)を得た。

APCI-MS m/z 419 (M+H)⁺.

実施例 3 9 (化合物 2 3 4)

実施例 2 9 と同様にして、実施例 3 8 で得られた化合物 2 3 3 (503 mg, 1.20 mmol)を、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル(6.0 mL)で処理した後、次いでトリエチルアミン(1.34 mL, 9.61 mmol)の存在下、塩化 2 - クロロエタンスルホン(0.377 mL, 3.61 mmol)と反応させることにより、化合物 2 3 4 (126 mg, 26%)を得た。

APCI-MS m/z 409 (M+H)⁺.

実施例 4 0 (化合物 2 3 5)

実施例 3 3 と同様にして、実施例 3 9 で得られた化合物 2 3 4 (40 mg, 0.098

WO 2004/092147
mmol)を7 mol/Lアンモニア-メタノール(3 mL)と反応させることにより、化合物 2 3 5 (14 mg, 34%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H).

APCI-MS m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 4 1 (化合物 2 3 6)

実施例 3 9 で得られた化合物 2 3 4 (68 mg, 0.17 mmol)をアセトニトリル(1.5 mL)に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液(0.170 mL)を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(含アンモニアクロロホルム/メタノール=19/1)で精製した後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 3 6 (44 mg, 58%)を得た。

APCI-MS m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 4 2 (化合物 2 3 7)

実施例 2 5 で得られた化合物 2 2 0 (47 mg, 0.094 mmol)を1, 2-ジクロロエタン(2 mL)に溶解し、37%ホルマリン水溶液(0.026 mL, 0.94 mmol)、酢酸(0.055 mL, 0.96 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(201 mg, 0.948 mmol)を加え、室温で50分間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)で精製した後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 3 7 (28 mg, 56%)を得た。

APCI-MS m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 4 3 (化合物 2 3 8)

実施例 2 6 と同様にして、実施例 4 2 で得られる化合物 2 3 7 (330 mg, 0.628 mmol)を4 mol/L塩化水素-酢酸エチル(0.32 mL)で処理することにより、化合物

238 (化合物237の塩) (320 mg, 91%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.37 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 3.10-3.34 (m, 4H), 4.05 (dd, $J = 4.6, 13.8$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 7.9, 13.8$ Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 8.57 (brs, 1H).

実施例44 (化合物239)

実施例23と同様にして、実施例38で得られる化合物233を、4 mol/L塩化水素-酢酸エチルで処理することによって得られる化合物(600 mg, 1.69 mmol)を、トリエチルアミン(0.707 mL, 5.07 mmol)の存在下、塩化3-クロロプロパンスルホニル(0.327 mL, 2.69 mmol)と反応させることにより、化合物239(620 mg, 80%)を得た。

APCI-MS m/z 459, 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例45 (化合物240)

実施例24と同様にして、実施例44で得られた化合物239(600 mg, 1.31 mmol)をヨウ化ナトリウム(3.91 g, 26.1 mmol)の存在下、アジ化ナトリウム(0.85 g, 13 mmol)と反応させることにより、化合物240(494 mg, 81%)を得た。

APCI-MS m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例46 (化合物241)

実施例25と同様にして、実施例45で得られた化合物240(400 mg, 0.859 mmol)を水(3 mL)およびトリフェニルホスフィン(338 mg, 1.29 mmol)で処理することにより、化合物241(300 mg, 79%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H).

APCI-MS m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例47 (化合物242)

実施例37で得られる化合物232(6.00 g, 17.1 mmol)をジクロロメタン(120

WU 2004/092147
FCI/JF 2004/003487

mL)に溶解し、氷冷下、ピリジン(4.15 mL, 51.3 mmol)および塩化トリメチルアセチル(5.27 mL, 42.8 mmol)を加え、室温で5日間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびn-ヘキサンの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、化合物 2 4 2 (6.90 g, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 4.00 (dd, $J = 5.3, 14.8$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 9.7, 14.8$ Hz, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H), 8.01 (s, 1H).

実施例 4 8 (化合物 2 4 3)

実施例 2 1 と同様にして、実施例 4 7 で得られた化合物 2 4 2 (900 mg, 2.07 mmol)を4 mol/L塩化水素-酢酸エチル(9 mL)で処理することにより、化合物 2 4 3 (803 mg, 定量的)を塩酸塩として得た。

実施例 4 9 (化合物 2 4 4)

実施例 2 3 と同様にして、実施例 4 8 で得られた化合物 2 4 3 の塩酸塩(803 mg, 2.17 mmol)をトリエチルアミン(0.866 mL, 6.21 mmol)の存在下、塩化3-クロロプロパンスルホニル(0.378 mL, 3.11 mmol)と反応させることにより、化合物 2 4 4 (325 mg, 32%)を得た。

APCI-MS m/z 475, 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 0 (化合物 2 4 5)

実施例 2 4 と同様にして、実施例 4 9 で得られた化合物 2 4 4 (323 mg, 0.680 mmol)をヨウ化ナトリウム(2.04 g, 13.6 mmol)の存在下、アジ化ナトリウム(0.44 g, 6.8 mmol)と反応させることにより、化合物 2 4 5 (216 mg, 66%)を得た。

APCI-MS m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 1 (化合物 2 4 6)

実施例 2 5 と同様にして、実施例 5 0 で得られた化合物 2 4 5 (212 mg, 0.440

mmol)を水(1.5 mL)およびトリフェニルホスフィン(179 mg, 0.682 mmol)で処理することにより、化合物 2 4 6 (173 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H).

APCI-MS m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 2 (化合物 2 4 7)

実施例 4 2 と同様にして、実施例 4 6 で得られた化合物 2 4 1 (63 mg, 0.14 mmol)を、酢酸(0.082 mL, 1.4 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(345 mg, 1.43 mmol)の存在下、37%ホルマリン水溶液(0.039 mL, 1.4 mmol)と反応させることにより、化合物 2 4 7 (46 mg, 69%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.93 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.21 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H).

APCI-MS m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 3 (化合物 2 4 8)

実施例 3 2 と同様にして、実施例 4 6 で得られた化合物 2 4 1 (99 mg, 0.23 mmol)を、水素化ホウ素ナトリウム(86 mg, 2.2 mmol)の存在下、アセトアルデヒド(0.252 mL, 2.25 mmol)と反応させることにより、化合物(15 mg, 14%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H).

APCI-MS m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 4 (化合物 2 4 9)

実施例 4 2 と同様にして、実施例 5 1 で得られた化合物 2 4 6 (122 mg, 0.268 mmol) を、酢酸 (0.153 mL, 2.67 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (568 mg, 2.68 mmol) の存在下、37% ホルマリン水溶液 (0.074 mL, 2.7 mmol) と反応させることにより、化合物 2 4 9 (80 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.57 (d,

$J = 13.8$ Hz, 1H), 5.77 (br, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 8.05 (br, 1H).

APCI-MS m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 5 (化合物 2 5 0)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (56 mg, 0.12 mmol) を加熱還流下、ビス(2-メトキシエチル)アミン (0.356 mL, 2.41 mmol) と反応させることにより、化合物 2 5 0 (47 mg, 65%) を得た。

APCI-MS m/z 600 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 6 (化合物 2 5 1)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (57 mg, 0.12 mmol) をアセトニトリル (1 mL) および水 (0.5 mL) 中、加熱還流下、トリエチルアミン (0.686 mL, 4.92 mmol) の存在下、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩 (681 mg, 5.02 mmol) と反応させることにより、化合物 2 5 1 (18 mg, 26%) を得た。

APCI-MS m/z 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 5 7 (化合物 2 5 2)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (101 mg, 0.216 mmol) をシクロプロピルアミン (0.300 mL, 4.33 mmol) と反応させることにより、化合物 2 5 2 (105 mg, 93%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.30-0.48 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H),

2.12 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 4.9, 13.8$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 7.5, 13.8$ Hz, 1H), 5.31 (brt, 1H), 7.23-7.39 (m, 5H), 7.93 (brs, 1H). APCI-MS m/z 524 ($M+H$)⁺.

実施例 5 8 (化合物 2 5 3)

実施例 2 6 と同様にして、実施例 5 7 で得られる化合物 2 5 2 (541 mg, 1.03 mmol) を 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.52 mL) で処理することにより、化合物 2 5 3 (化合物 2 5 2 の塩酸塩) (567 mg, 98%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.75-0.95 (m, 4H), 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.61 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H), 8.37 (s, 1H).

実施例 5 9 (化合物 2 5 4)

実施例 4 2 と同様にして、実施例 5 7 で得られる化合物 2 5 2 (61 mg, 0.12 mmol) を、酢酸 (0.066 mL, 1.2 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (244 mg, 1.15 mmol) の存在下、アセトアルデヒド (0.065 mL, 1.2 mmol) と反応させることにより、化合物 2 5 4 (10 mg, 16%) を得た。

APCI-MS m/z 552 ($M+H$)⁺.

実施例 6 0 (化合物 2 5 5)

実施例 4 2 と同様にして、実施例 2 6 で得られた化合物 2 2 1 (0.0150 g, 0.301 mmol) を、酢酸 (0.136 mL, 2.26 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.573 g, 2.71 mmol) の存在下、アセトアルデヒド (0.133 g, 3.01 mmol) と反応させることにより、化合物 2 5 5 (0.111 g, 68%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.14 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.40-1.50 (br s, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 6H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 6H).

APCI-MS m/z 554 ($M+H$)⁺.

実施例 6 1 (化合物 2 5 6)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (0.100 g, 0.215 mmol) を N-アセチルエチレンジアミン (0.110 g, 1.08 mmol) と反応させることにより、化合物 2 5 6 (0.0433 g, 35%) を得た。

APCI-MS m/z 569 (M+H)⁺.

実施例 6 2 (化合物 2 5 7)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (0.311 g, 0.666 mmol) を *tert*-ブチル-N-(2-アミノエチル)カルバメート (0.200 g, 1.25 mmol) と反応させることにより、化合物 2 5 7 (0.290 g, 70%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 2.70-2.90 (br m, 2H), 3.10-3.50 (m, 8H), 4.08 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.57 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H).

APCI-MS m/z 627 (M+H)⁺.

実施例 6 3 (化合物 2 5 8)

実施例 6 2 で得られた化合物 2 5 7 (0.172 g, 0.274 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解した。次いで、ピリジン (0.0488 g, 0.617 mmol) および無水酢酸 (0.0388 mL, 0.411 mmol) を順に加え室温で 24 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸水溶液 (3 mL) および水 (3 mL) を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製することにより、化合物 2 5 8 (0.0993 g, 53%) を得た。

実施例 6 4 (化合物 2 5 9)

実施例 6 3 で得られた化合物 2 5 8 (0.0930 g, 0.139 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解した。次いで、トリフルオロ酢酸 (1.00 mL, 13.0 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧留去し得られた残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を

水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、化合物 259 (0.788 g, 99%)を得た。

APCI-MS m/z 569 (M+H)⁺.

実施例 65 (化合物 260)

実施例 61 で得られる化合物 256 (0.101 g, 0.178 mmol)を DMF (0.5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム (0.0712 g, 1.78 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)および水 (3 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、化合物 260 (0.0172 g, 18%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.90 (s, 3H), 2.95-3.35 (m, 8H), 3.99 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H).

APCI-MS m/z 597 (M+H)⁺.

実施例 66 (化合物 261)

実施例 41 と同様にして、参考例 161 で得られる化合物 171 (100 mg, 0.214 mmol)をジエチルアミン (0.088 mL, 0.86 mmol)と反応させることにより、化合物 261 (103 mg, 89%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.54 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.86-3.03 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.79 (brs, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.91 (brs, 1H).

APCI-MS m/z 540 (M+H)⁺.

実施例 67 (化合物 262)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (100 mg, 0.214 mmol) をイソブチルアミン (0.086 mL, 0.86 mmol) と反応させることにより、化合物 2 6 2 (103 mg, 89%) を得た。

APCI-MS m/z 540 ($M+H$)⁺.

実施例 6 8 (化合物 2 6 3)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (100 mg, 0.214 mmol) を *n*-ブチルアミン (0.084 mL, 0.84 mmol) と反応させることにより、化合物 2 6 3 (101 mg, 87%) を得た。

APCI-MS m/z 540 ($M+H$)⁺.

実施例 6 9 (化合物 2 6 4)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (100 mg, 0.214 mmol) をエチルメチルアミン (0.092 mL, 1.07 mmol) と反応させることにより、化合物 2 6 4 (101 mg, 90%) を得た。

APCI-MS m/z 526 ($M+H$)⁺.

実施例 7 0 (化合物 2 6 5)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (100 mg, 0.214 mmol) をシアノメチルアミン・1/2 硫酸塩 (90 mg, 0.86 mmol) と反応させることにより、化合物 2 6 5 (43 mg, 39%) を得た。

APCI-MS m/z 523 ($M+H$)⁺.

実施例 7 1 (化合物 2 6 6)

実施例 2 1 で得られる化合物 2 1 6 (50 mg, 0.12 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.067 mL, 0.48 mmol) および塩化スルファモイル (28 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムおよびメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製した後、エタノールおよび水

の混合溶媒から結晶化することにより、化合物 2 6 6 (30 mg, 4%)を得た。

APCI-MS m/z 456 (M+H)⁺.

実施例 7 2 (化合物 2 6 7)

実施例 7 1 と同様にして、実施例 2 1 で得られる化合物 2 1 6 (50.7 mg, 0.123 mmol)をトリエチルアミン(0.138 mL, 0.990 mmol)の存在下、塩化ジメチルスルファモイル(0.054 mL, 0.50 mmol)と反応させることにより、化合物 2 6 7 (9.2 mg, 15%)を得た。

APCI-MS m/z 482 (M-H)⁻.

実施例 7 3 (化合物 2 6 8)

実施例 3 3 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (60.0 mg, 0.129 mmol)をアセトニトリル(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン(27 μ L, 0.193 mmol)およびグリシンアミド塩酸塩(21 mg, 0.193 mmol)を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=6/1)で精製することにより、化合物 2 6 8 (48.4 mg, 69%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 3.05 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H, J = 5.6, 13.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 7.7, 13.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 5.6, 7.7 Hz, 1H), H), 7.25-7.40 (m, 5H), 8.09 (s, 1H).

APCI-MS m/z 541 (M+H)⁺.

実施例 7 4 (化合物 2 6 9)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 の化合物 1 7 0 (54 mg, 0.13 mmol)をトリエチルアミン(0.355 mL, 2.55 mmol)の存在下、グリシンメチルエステル塩酸塩(336 mg, 2.67 mmol)と反応させることにより、化合物 2 6 9 (48 mg, 73%)を得た。

APCI-MS m/z 514 (M+H)⁺.

実施例 7 5 (化合物 2 7 0)

WO 2004/09214 / PCT/JP2004/00340
実施例 4 1 と同様にして、実施例 1 6 1 の化合物 1 7 0 (52 mg, 0.12 mmol) をトリエチルアミン (0.345 mL, 2.48 mmol) の存在下、 β -アラニンエチルエステル塩酸塩 (381 mg, 2.48 mmol) と反応させることにより、化合物 2 7 0 (62 mg, 93%) を得た。

APCI-MS m/z : 542 (M+H)⁺.

実施例 7 6 (化合物 2 7 1)

実施例 7 4 で得られる化合物 2 6 9 (28 mg, 0.055 mmol) をメタノール (0.8 mL) および水 (0.4 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (13 mg, 0.054 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 (1.07 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/酢酸 = 10/2/0.1) で精製した後、1 mol/L 塩酸を加え、減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 2 7 1 (13 mg, 44%) を得た。

APCI-MS m/z : 500 (M+H)⁺.

実施例 7 7 (化合物 2 7 2)

実施例 7 6 と同様にして、実施例 7 5 で得られる化合物 2 7 0 (45 mg, 0.083 mmol) および水酸化リチウム (21 mg, 0.088 mmol) より、化合物 2 7 2 (25 mg, 55%) を得た。

APCI-MS m/z : 514 (M+H)⁺.

実施例 7 8 (化合物 2 7 3)

実施例 3 3 と同様にして、参考例 1 6 1 の化合物 1 7 1 (470 mg, 1.01 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール (10 mL) と反応させることにより、化合物 2 7 3 (479 mg, 98%) を得た。

APCI-MS m/z : 484 (M+H)⁺.

実施例 7 9 (化合物 2 7 4)

N- (t e r t -ブトキシカルボニル) -グリシン (35 mg, 0.20 mmol) を DMF

(1 mL)に溶解し、氷冷下でEDCI (38 mg, 0.20 mmol)およびOBT・1水和物 (31 mg, 0.20 mmol)を加えた。同温度で、20分間攪拌した後、実施例78で得られる化合物273 (80 mg, 0.17 mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物274 (87 mg, 82%)を得た。

APCI-MS m/z 641 ($M+H$)⁺.

実施例80 (化合物275)

実施例79で得られた化合物274 (82 mg, 0.13 mmol)をジクロロメタン(1 mL)およびトリフルオロ酢酸(1 mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(含アンモニアクロロホルム/メタノール=9/1)で精製した後、ジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物275 (35 mg, 51%)を得た。

APCI-MS m/z 541 ($M+H$)⁺.

実施例81 (化合物276)

実施例26と同様にして、実施例80で得られた化合物275 (574 mg, 1.06 mmol)を4 mol/L塩化水素-酢酸エチル(0.53 mL)で処理することにより、化合物276 (化合物275の塩酸塩) (545 mg, 89%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.18 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 3.20-3.46 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 8.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H).

実施例82 (化合物277)

実施例79と同様にして、実施例78で得られる化合物273 (80 mg, 0.17

mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニン(38 mg, 0.20 mmol)、EDCI(38 mg, 0.20 mmol)およびHOBt・1水和物(31 mg, 0.20 mmol)より、化合物277(90 mg, 83%)を得た。

APCI-MS m/z 655 (M+H)⁺.

実施例83 (化合物278)

実施例80と同様にして、実施例82で得られた化合物277(87 mg, 0.13 mmol)およびトリフルオロ酢酸(1 mL)より、化合物278(36 mg, 49%)を得た。

APCI-MS m/z 555 (M+H)⁺.

実施例84 (化合物279)

実施例28と同様にして、実施例37で得られる化合物232(1.57 g, 4.48 mmol)、ピリジン(1.20 mL, 13.4 mmol)、5-ブロモバレリルクロリド(1.50 mL, 11.2 mmol)および酢酸ナトリウム(3.7 g, 44.8 mmol)より、化合物279(1.85 g, 95%)を得た。

APCI-MS m/z 433 (M+H)⁺.

実施例85 (化合物280)

実施例85および実施例86は、実施例29と同様にして実施した。すなわち、実施例84で得られた化合物279(1.85 g, 4.28 mmol)を4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル(20 mL)で処理することにより、化合物280(1.42 g, 90%)を得た。

APCI-MS m/z 423 (M+H)⁺.

実施例86 (化合物281)

実施例85で得られた化合物280(386 mg, 1.05 mmol)をトリエチルアミン(0.732 mL, 5.25 mmol)の存在下、2-クロロ-1-エタンスルホニルクロリド(0.164 mL, 1.57 mmol)を反応させることにより、化合物281(360 mg, 75%)を得た。

APCI-MS m/z 333 (M+H)⁺.

実施例87 (化合物282)

実施例 4 1 と同様にし、実施例 8 6 で得られた化合物 2 (332 mg, 0.750 mmol) をシクロプロピルアミン(1.00 mL, 15.0 mmol) と反応させることにより、化合物 2 8 2 (101 mg, 28%) を得た。

APCI-MS m/z 480(M+H)⁺.

実施例 8 8 (化合物 2 8 3)

実施例 4 1 と同様にして、参考例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 0 (51 mg, 0.12 mmol) を 2- (アミノメチル) ピリジン(0.247 mL, 2.40 mmol) と反応させることにより、化合物 2 8 3 (43 mg, 67%) を得た。

APCI-MS m/z 533 (M+H)⁺.

実施例 8 9 (化合物 2 8 4)

実施例 4 1 と同様にして、実施例 1 6 1 で得られる化合物 1 7 1 (43.7 mg, 0.0937 mmol) を 4-ピコリルアミン (0.020 mL, 0.187 mmol) と反応させることにより、化合物 2 8 4 (32.4 mg, 60%) を得た。

APCI-MS m/z 575(M+H)⁺.

実施例 9 0 (化合物 2 8 5)

実施例 1 4 の工程 2 の中間体として得られる 3- (t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) -プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(4.07g, 12.6 mmol) をアセトン(20 mL) に溶解し、ピリジン(5.4 mL, 63.1 mmol) および無水酢酸(6.0 mL, 63.1 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール(30 mL) およびヒドラジン-水和物(20 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテル (30 mL) でリスラリーすることにより、化合物 2 8 5 (4.38 g, 91%) を得た。

APCI-MS m/z 365(M+H)⁺.

実施例 9 1 (化合物 2 8 5)

実施例 3 8 と同様にして、実施例 9 0 で得られた化合物 2 8 5 (103 mg, 0.283 mmol)、塩化 4-ブロモブチリル (0.082 mL, 0.707 mmol)、ピリジン (0.072 mL, 0.848 mmol) および酢酸ナトリウム (232 mg, 2.83 mmol) より化合物 2 8 6 (103 mg, 84%) を得た。

APCI-MS m/z 433 ($M+H$)⁺.

実施例 9 2 (化合物 2 8 7)

実施例 4 0 と同様にして、実施例 9 1 で得られる化合物 2 8 6 (386 mg, 1.05 mmol)、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (5 mL) で処理することにより、化合物 2 8 7 (51.7 mg, 59%) を塩酸塩として得た。

APCI-MS m/z 333 ($M+H$)⁺.

参考例 1 (化合物 1)

工程 1 : アセトフェノン (4.00 g, 33.3 mmol) とチオセミカルバジド (3.15 g, 34.6 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解した。この溶液に塩酸 (0.1 mL) を加え、室温で 15 時間激しく攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥してアセトフェノン=チオセミカルバゾン (5.64 g, 88%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.27 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H).

工程 2 : 上記で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 0.889 mmol) を無水酢酸 (1.0 mL, 11 mmol) に溶解し、1 時間加熱還流した後、激しく攪拌しながら室温まで冷却した。反応液にジイソプロピルエーテル (3 mL) を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルに懸濁し、3 時間攪拌した後、結晶を濾取し、乾燥して化合物 1 (195 mg, 72%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (br s, 5H), 11.63 (br s, 1H).

参考例 2 (化合物 2)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、プロピオフェノン(541 mg, 3.92 mmol) およびチオセミカルバジド(382 mg, 4.18 mmol)から、プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(759 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.85 (br q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.89 (m, 3H), 8.24 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(559 mg, 2.70 mmol)から、化合物 2 (601 mg, 76%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (dt, J = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 11.59 (br s, 1H).

参考例 3 (化合物 3)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、*n*-ブチル(フェニル)メタノン(649 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(367 mg, 4.03 mmol)から、*n*-ブチル(フェニル)メタノン=チオセミカルバゾン(589 mg, 63%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.38-1.49 (m, 4H), 2.96-2.99 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 3H), 8.26 (br s, 1H), 10.36 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた*n*-ブチル(フェニル)メタノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.850 mmol)から、化合物 3 (168 mg, 62%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25-1.34 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H).

参考例 4 (化合物 4)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、イソプロピル(フェニル)メタノン(608

mg, 4.10 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、イソプロピル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン(613 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.82 (m, 1H), 7.28 (br d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.78 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたイソプロピル(フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.36 mmol)から、化合物 4 (217 mg, 52%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.75 (br d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H).

参考例 5 (化合物 5)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、シクロプロピル (フェニル) メタノン(649 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(367 mg, 4.03 mmol)から、化合物 5 (130 mg, 10%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.60-0.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.54 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 9.40 (br s, 1H).

参考例 6 (化合物 6)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、ベンゾフェノン(0.20 g, 2.19 mmol)およびチオセミカルバジド(400 mg, 2.20 mmol)から、化合物 6 (150 mg, 29%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.25-7.52 (m, 10H), 9.13 (br s, 1H).

参考例 7 (化合物 7)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-メチルチオセミカルバジド(1.00 g, 9.51 mmol)およびアセトフェノン(1.33 mL, 11.4 mmol)から、アセトフェノン=

4-メチルチオセミカルバゾン(1.51 g, 77%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(1.00 g, 9.51 mmol)から、化合物 7 (1.03 g, 47%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 7.28-7.36 (m, 5H).

参考例 8 (化合物 8 および化合物 9)

60%水素化ナトリウム(110 mg, 2.70 mmol)のDMF(10.0 mL)溶液に、参考例 1 で得られた化合物 1 (50.0 mg, 1.80 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル(0.22 mL, 2.70 mmol)を加え、更に室温で12時間攪拌した。反応液に5%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/1)で精製することにより、化合物 8 (120 mg, 22%)および化合物 9 (330 mg, 60%)を得た。

化合物 8 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.26 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 7.21-7.45 (m, 5H).

化合物 9 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22-7.41 (m, 5H).

参考例 9 (化合物 10 および化合物 11)

参考例 8 と同様にして、参考例 1 で得られた化合物 1 (0.50 g, 1.80 mmol)およびヨウ化 n -プロピル(0.26 mL, 2.70 mmol)から、化合物 10 (0.15 g, 26%)および化合物 11 (0.27 g, 48%)を得た。

化合物 10 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.61 (br q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.14 (br t, J = 7.3 Hz, 4H), 7.21-7.47 (m, 5H).

化合物 11 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H),

1.74-1.82 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.75-3.86 (m, 2H), 7.21-7.44 (m, 5H).

参考例 10 (化合物 12 および化合物 13)

参考例 8 と同様にして、参考例 1 で得られた化合物 1 (500 mg, 1.80 mmol) および臭化ベンジル (0.32 mL, 2.70 mmol) から、化合物 12 (120 mg, 16%) および化合物

13 (0.22 g, 33%) を得た。

化合物 12 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.43 (s, 4H), 7.14-7.49 (m, 15H).

化合物 13 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.11 (br s, 2H), 7.22-7.38 (m, 10H).

参考例 11 (化合物 14)

参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (10.0 g, 51.8 mmol) に無水酢酸 (4.90 mL, 51.9 mmol)、ピリジン (8.40 mL, 104 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 1/1) で精製することにより、化合物 14 (9.22 g, 76%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.49 (br s, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H).

参考例 12 (化合物 15)

参考例 7 で得られた化合物 7 (550 mg, 1.89 mmol) を DMF (10.0 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.23 g, 5.75 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)で精製することにより、化合物 1 5 (0.31 g, 66%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (br d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 3.92 (br s, 1H), 7.25-7.47 (m, 5H).

参考例 1 3 (化合物 1 6)

60%水素化ナトリウム(50.0 mg, 1.20 mmol)のDMF(2.0 mL)溶液に、参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (100 mg, 0.41 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル(0.08 mL, 1.24 mmol)を加え、更に室温で12時間攪拌した。反応液に5%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)で精製することにより、化合物 1 6 (70.0 mg, 67%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 7.23-7.48 (m, 5H).

参考例 1 4 (化合物 1 7)

参考例 1 2 と同様にして、後述の参考例 1 6 で得られる化合物 1 9 (1.00 g, 3.13 mmol)から、化合物 1 7 (580 mg, 71%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 4.02 (br d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H).

参考例 1 5 (化合物 1 8)

参考例 1 4 で得られた化合物 1 7 (100 mg, 0.38 mmol)をアセトン(2.0 mL)に溶解し、塩化アセチル(0.15 mL, 2.11 mmol)およびピリジン(0.15 mL, 1.85 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2)で精製することにより、化合物18(0.07 g, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.23-7.42 (m, 5H).

参考例16 (化合物19)

参考例7の工程1で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)に無水プロピオン酸(8.67 mL, 67.6 mmol)を加え、100°Cで3時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2)で精製することにより、化合物19(1.39 g, 45%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H).

参考例17 (化合物20)

参考例16と同様にして、参考例7の工程1で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)および無水酪酸(11.1 mL, 67.8 mmol)から、化合物20(1.55 g, 46%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.15-1.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H).

参考例18 (化合物21)

参考例16と同様にして、参考例7の工程1で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)および無水イソ酪酸(11.2 mL, 67.5

mmol)から、化合物 2 1 (43 g, 43%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.05-1.25 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.25 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 7.21-7.45 (m, 5H).

参考例 1 9 (化合物 2 2)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、アセトン(4.8 g, 40 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、アセトン=チオセミカルバゾン(215 mg, 41%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 7.51 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトン=チオセミカルバゾン(150 mg, 1.14 mmol)から、化合物 2 2 (151 mg, 61%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.98 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 9.06 (br s, 1H).

参考例 2 0 (化合物 2 3)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-ヘキサノン(401 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、2-ヘキサノン=チオセミカルバゾン(671 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23-1.31 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.17-2.23 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた2-ヘキサノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.73 mmol)から、化合物 2 3 (255 mg, 57%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23-1.38 (m, 3H), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.84-2.18 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H).

参考例 2 1 (化合物 2 4)

WO 2004/092147
工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、ベンジルアセトン(593 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド(367 mg, 4.03 mmol)から、ベンジルアセトン=チオセミカルバゾン(788 mg, 89%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.92 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.43 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様に、上記で得られたベンジルアセトン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.36 mmol)から、化合物 2 4 (382 mg, 92%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.13 (dd, $J = 2.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.59 (dd, $J = 2.2, 10.2$ Hz, 1H), 2.87 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.95 (br s, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 8.39 (br s, 1H).

参考例 2 2 (化合物 2 5)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、ベンジリデンアセトン(610 mg, 4.17 mmol)およびチオセミカルバジド(371 mg, 4.07 mmol)から、ベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン(730 mg, 80%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様に、上記で得られたベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン(300 mg, 0.889 mmol)から、化合物 2 5 (195 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.57 (br s, 1H).

参考例 2 3 (化合物 2 6)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、5-ノナノン(569 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、5-ノナノン=チオセミカルバ

ゾン(553 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.20-1.53 (m, 8H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5-ノナノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.39 mmol)から、化合物 26 (245 mg, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.18-1.37 (m, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 8.90 (br s, 1H).

参考例 24 (化合物 27)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、 α -テトラロン(604 mg, 4.13 mmol)およびチオセミカルバジド(368 mg, 4.04 mmol)から、 α -テトラロン=チオセミカルバゾン(797 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.78-1.82 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 4H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.97 (br s, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた α -テトラロン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.37 mmol)から、化合物 27 (324 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 1H), 7.01 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.40 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H).

参考例 25 (化合物 28)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、 β -テトラロン(607 mg, 4.15 mmol)およびチオセミカルバジド(379 mg, 4.16 mmol)から、 β -テトラロン=チオセミカルバゾン(684 mg, 75%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた β -テトラロン=チオセミカルバゾン(334 mg, 1.53 mmol)から、化合物 28 (301 mg, 65%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.14 (br d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.23-3.41 (m, 1H), 4.38 (br d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.02-7.25 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H).

参考例 26 (化合物 29)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-インダノン(1.06 g, 8.00 mmol)およびチオセミカルバジド(740 mg, 8.12 mmol)から、1-インダノン=チオセミカルバゾン(1.54 g, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.85-2.89 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.87 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-インダノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.46 mmol)から、化合物 29 (184 mg, 44%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 9.60 (br s, 1H).

参考例 27 (化合物 30)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、シクロヘキサノン(393 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、シクロヘキサノン=チオセミカルバゾン(479 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.55 (br s, 6H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたシクロヘキサノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 1.17 mmol)から、化合物 30 (214 mg, 72%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.25-1.53 (m, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H).

参考例 28 (化合物 3 1)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、2-ノルボルナノン(452 mg, 4.10 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.14 mmol)から、化合物 3 1 (214 mg, 20%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.32-1.67 (m, 5H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 3.60 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H).

参考例 29 (化合物 3 2)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、1'-アセトナフトン(344 mg, 2.02 mmol)およびチオセミカルバジド(190 mg, 2.08 mmol)から、化合物 3 2 (214 mg, 32%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.89-7.99 (m, 3H), 11.50 (br s, 1H).

参考例 30 (化合物 3 3)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-アセトナフトン(342 mg, 2.10 mmol)およびチオセミカルバジド(189 mg, 2.07 mmol)から、2'-アセトナフトン=チオセミカルバゾン(448 mg, 92%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.86-8.05 (m, 4H), 8.28-8.34 (m, 3H), 10.28 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-アセトナフトン=チオセミカルバゾン(250 mg, 1.03 mmol)から、化合物 3 3 (302 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H).

参考例 31 (化合物 3 4)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルピリジン(485 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(369 mg, 4.05 mmol)から、1-(2-ピリジル)

WO 2004/09214 /
エタノン=チオセミカルバゾン(694 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.38 (s, 3H), 7.37 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.41 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 10.31 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (2 - ピリジル) エタノン=チオセミカルバゾン(304 mg, 1.56 mmol)から、化合物 3 4 (160 mg, 37%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.58 (br d, J = 6.3 Hz, 1H).

参考例 3 2 (化合物 3 5)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3 - アセチルピリジン(484 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(388 mg, 4.00 mmol)から、1 - (3 - ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(722 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.32 (s, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.54-8.57 (m, 1H), 9.09 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (3 - ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(205 mg, 1.05 mmol)から、化合物 3 5 (213 mg, 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.31 (br dd, J = 5.4, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.52 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H).

参考例 3 3 (化合物 3 6)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4 - アセチルピリジン(507 mg, 4.19 mmol)およびチオセミカルバジド(408 mg, 4.46 mmol)から、1 - (4 - ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(722 mg, 95%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、上記で得られた 1-(4-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(318 mg, 1.64 mmol)から、化合物 3 6 (389 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H).

参考例 3 4 (化合物 3 7)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、アセチルピラジン(489 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン(714 mg, 92%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様に、上記で得られた 1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン(400 mg, 2.05 mmol)から、化合物 3 7 (489 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 8.06 (br s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 1.7, 2.7$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

参考例 3 5 (化合物 3 8)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、2-アセチルピロール(437 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、1-(2-ピロリル)エタノン=チオセミカルバゾン(408 mg, 55%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様に、上記で得られた 1-(2-ピロリル)エタノン=チオセミカルバゾン(314 mg, 1.72 mmol)から、化合物 3 8 (504 mg, 95%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.17-6.22(m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H).

参考例 3 6 (化合物 3 9)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、2-アセチルフラン(444 mg, 4.00

mmol)およびチオセミカルバジド(368 mg, 4.03 mmol)から、1-(2-フリル)エタノン=チオセミカルバゾン(441 mg, 60%)を得た。

工程2：参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(2-フリル)エタノン=チオセミカルバゾン(180 mg, 0.982 mmol)から、化合物39(217 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.31 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H).

参考例37 (化合物40)

工程1：参考例1の工程1と同様にして、2-アセチルチオフェン(521 mg, 4.13 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、1-(2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(636 mg, 78%)を得た。

工程2：参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(498 mg, 2.50 mmol)から、化合物40(549 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.89 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H).

参考例38 (化合物41)

参考例8と同様にして、参考例37で得られた化合物40(260 mg, 0.918 mmol)から、化合物41(148 mg, 52%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (br q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.91 (br t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

参考例39 (化合物42)

工程1：参考例1の工程1と同様にして、2-アセチルー3-メチルチオフェン(561 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、1-

(3-メチルー2-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン(110 mg, 48%)を得た。

工程2：参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-メチルー2-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン(260 mg, 1.22 mmol)から、化合物42 (335 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.37 (br s, 1H).

参考例40 (化合物43)

工程1：参考例1の工程1と同様にして、1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) エタノン(705 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) エタノン=チオセミカルバゾン (990 mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.40 (s, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H).

工程2：参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) エタノン=チオセミカルバゾン(500 mg, 2.01 mmol)から、化合物43 (599 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.79 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 11.75 (br s, 1H).

参考例41 (化合物44)

工程1：参考例1の工程1と同様にして、3-アセチルチオフェン(520 mg, 4.12 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-(3-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン(839 mg, 98%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 7.52 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 (3-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン(458 mg, 2.30 mmol)から、化合物 4 4 (540 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.05 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.47 (br d, J = 6.0 Hz, 1H).

参考例 4 2 (化合物 4 5)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルチアゾール(379 mg, 4.15 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-(2-チアゾリル) エタノン=チオセミカルバゾン(711 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.67 (br s, 1H), 7.79 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.87 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-チアゾリル) エタノン=チオセミカルバゾン(374 mg, 1.87 mmol)から、化合物 4 5 (374 mg, 45%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 11.70 (br s, 1H).

参考例 4 3 (化合物 4 6)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、2'-メチルアセトフェノン(627 mg, 4.67 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、化合物 4 6 (141 mg, 10%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.99 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 8.90 (br s, 1H).

参考例 4 4 (化合物 4 7)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-メチルアセトフェノン(540 mg, 4.02 mmol)およびチオセミカルバジド(369 mg, 4.04 mmol)から、3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(791 mg, 89%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.36 mmol)から、化合物 4 7 (316 mg, 79%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.90 (br s, 1H).

参考例 4 5 (化合物 4 8)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-メチルアセトフェノン(536 mg, 3.99 mmol)およびチオセミカルバジド(382 mg, 4.19 mmol)から、4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(767 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.965 mmol)から、化合物 4 8 (224 mg, 80%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H).

参考例 4 6 (化合物 4 9)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-エチルプロピオフェノン(649 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(378 mg, 4.14 mmol)から、2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(672 mg, 71%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.27 mmol)から、化合物 4 9 (759 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 3.14 (m, 1H),

7.13 (br t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.51 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H).

参考例 4 7 (化合物 5 0)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-メトキシアセトフェノン(601 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(891 mg, 92%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(50.0 mg, 0.224 mmol)から、化合物 5 0 (64.0 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.90 (br t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (br t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H).

参考例 4 8 (化合物 5 1)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-メトキシアセトフェノン(601 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.12 mmol)から、3'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(713 mg, 58%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.46 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(500 mg, 2.24 mmol)から、化合物 5 1 (419 mg, 71%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.78 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.01 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H).

参考例 4 9 (化合物 5 2)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-メトキシアセトフェノン(362 mg, 2.41 mmol)およびチオセミカルバジド(225 mg, 2.46 mmol)から、4'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(448 mg, 83%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.896 mmol)から、化合物 5 2(248 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.56 (br s, 1H).

参考例 5 0 (化合物 5 3)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-フルオロアセトフェノン(558 mg, 4.04 mmol)およびチオセミカルバジド(385 mg, 4.12 mmol)から、2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(704 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.948 mmol)から、化合物 5 3(199 mg, 71%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.05 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H).

参考例 5 1 (化合物 5 4)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-フルオロアセトフェノン(553 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(372 mg, 4.07 mmol)から、3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(772 mg, 92%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.69 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.24 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(233 mg, 1.10 mmol)から、化合物 5 4(242 mg, 74%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H).

参考例 5 2 (化合物 5 5)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-フルオロアセトフェノン(553 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(769 mg, 91%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(208 mg, 0.986 mmol)から、化合物 5 5(251 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H).

参考例 5 3 (化合物 5 6)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-クロロアセトフェノン(344 mg, 2.23 mmol)およびチオセミカルバジド(194 mg, 2.12 mmol)から、2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(362 mg, 58%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 5 6(347 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 9.05 (br s, 1H).

参考例 5 4 (化合物 5 7)

参考例 8 と同様にして、参考例 5 3 で得られた化合物 5 6(200 mg, 1.14 mmol)

から、化合物 5 7 (347 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.91-3.93 (br s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H).

参考例 5 5 (化合物 5 8)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-クロロアセトフェノン(319 mg, 2.06 mmol)およびチオセミカルバジド(188 mg, 2.06 mmol)から、3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(211 mg, 45%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 5 8 (347 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.29-7.41 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H).

参考例 5 6 (化合物 5 9)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-クロロアセトフェノン(344 mg, 2.23 mmol)およびチオセミカルバジド(194 mg, 2.06 mmol)から、4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(362 mg, 58%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(164 mg, 0.720 mmol)から、化合物 5 9 (193 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H).

参考例 5 7 (化合物 6 0)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ブロモアセトフェノン(415 mg, 2.08 mmol)およびチオセミカルバジド(190 mg, 2.08 mmol)から、2'-ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン(392 mg, 69%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.28 (s, 3H), 7.29-7.76 (m, 5H), 8.25

(br s, 1H), 10.35 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2' - ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン(254 mg, 0.933 mmol)から、化合物 6 0 (328 mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.13 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (br s, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.86 (br s, 1H).

参考例 5 8 (化合物 6 1)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2' - ヒドロキシアセトフェノン(544 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.12 mmol)から、2' - ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(649 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.31 (s, 3H), 6.85 (br t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.25 (br t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.53 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2' - ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(233 mg, 1.10 mmol)から、化合物 6 1 (322 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.12 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.20 (br s, 1H).

参考例 5 9 (化合物 6 2)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3' - ヒドロキシアセトフェノン(546 mg, 4.01 mmol)およびチオセミカルバジド(379 mg, 4.15 mmol)から、3' - ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(654 mg, 78%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3' - ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(262 mg, 1.25 mmol)から、化合物 6 2 (351 mg,

84%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.07 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.32 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (br t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H).

参考例 6 0 (化合物 6 3)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド(488 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(378 mg, 4.15 mmol)から、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン(732 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.80 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.43 mmol)から、化合物 6 3(322 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.04 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H).

参考例 6 1 (化合物 6 4)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-ヒドロキシアセトフェノン(544 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(387 mg, 4.25 mmol)から、4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(830 mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.23 (s, 3H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(202 mg, 0.965 mmol)から、化合物 6 4(199 mg,

61%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.07 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.99 (br s, 1H).

参考例 6 2 (化合物 6 5)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ニトロアセトフェノン(673 mg, 4.08 mmol)およびチオセミカルバジド(365 mg, 3.99 mmol)から、2'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(785 mg, 81%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 7.32 (br s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.96 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(431 mg, 1.81 mmol)から、化合物 6 5(548 mg, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 7.49-7.71 (m, 4H), 11.73 (br s, 1H).

参考例 6 3 (化合物 6 6)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ニトロアセトフェノン(661 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(910 mg, 75%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.37 (s, 3H), 7.67 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.23 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.43 (br s, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(506 mg, 2.12 mmol)から、化合物 6 6(409 mg, 60%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.53 (br t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H).

参考例 6 4 (化合物 6 7)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-ニトロアセトフェノン(350 mg, 2.12 mmol)およびチオセミカルバジド(195 mg, 2.13 mmol)から、4'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(475 mg, 94%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(397 mg, 1.67 mmol)から、化合物 6 7 (216 mg, 40%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H).

参考例 6 5 (化合物 6 8)

参考例 5 8 で得られた化合物 6 1 (118 mg, 0.352 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(200 mg, 1.48 mmol)を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させた後、水および 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をメタノール(3 mL)に溶解し、ジイソプロピルエーテル(10 mL)を加え、生じた結晶を濾取し、乾燥して化合物 6 8 (96.9 mg, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.72 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H).

参考例 6 6 (化合物 6 9)

参考例 6 5 と同様にして、参考例 5 9 で得られた化合物 6 2 (140 mg, 0.417 mmol)から、化合物 6 9 (101 mg, 82%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.66 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.76 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H).

参考例 6 7 (化合物 7 0)

参考例 6 5 と同様にして、参考例 6 1 で得られた化合物 6 4 (110 mg, 0.328 mmol) から、化合物 7 0 (88 mg, 91%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.48 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H).

参考例 6 8 (化合物 7 1)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3-アセチルベンゾニトリル (581 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (370 mg, 4.05 mmol) から、3'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (863 mg, 99%) を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.34 mmol) から、化合物 7 1 (274 mg, 68%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H).

参考例 6 9 (化合物 7 2)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセチルベンゾニトリル (290 mg, 2.0 mmol) およびチオセミカルバジド (185 mg, 2.02 mmol) から、4'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (430 mg, 98%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (380 mg, 1.74 mmol) から、化合物 7 2 (494 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 11.73 (br s, 1H).

参考例 7 0 (化合物 7 3)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン(765 mg, 4.07 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(888 mg, 63%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.15 mmol)から、化合物 7 3 (270 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.43 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H).

参考例 7 1 (化合物 7 4)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-アセチル安息香酸(381 mg, 4.17 mmol)およびチオセミカルバジド(381 mg, 4.17 mmol)から、2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(489 mg, 52%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.53 mmol)から、化合物 7 4 (313 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20-3.30 (br s, 1H), 7.88-8.15 (m, 3H), 8.32-8.33 (br m, 1H).

参考例 7 2 (化合物 7 5)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン(606 mg, 3.98 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(747 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 6.80 (d, $J =$

8.2 Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2', 6' -ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.61 mmol)から、化合物 7 5 (441 mg, 89%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H).

参考例 7 3 (化合物 7 6)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3', 5' -ジヒドロキシアセトフェノン(613 mg, 4.03 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、3', 5' -ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(707 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.25 (br s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 7.64 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 10.19 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3', 5' -ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(622 mg, 2.76 mmol) から白色固体を得た。得られた白色固体をメタノール(120 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.2 g, 8.68 mmol)を加え、1.5 時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、得られた溶液を 1 mol/L 塩酸、次いで水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより化合物 7 6 (591 mg, 69%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 6.10 (br s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 9.27 (br s, 2H), 11.59 (br s, 1H).

参考例 7 4 (化合物 7 7)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3', 4' -ジヒドロキシアセトフェノン(606 mg, 3.98 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、3',

4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(74 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.72 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.18 (br s, 2H), 9.09 (br s, 2H), 10.09 (br s, 1H).

工程2 : 参考例73の工程2と同様にして、上記で得られた3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.61 mmol)から、化合物77 (441 mg, 89%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.62 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.56 (br s, 1H).

参考例75 (化合物78)

工程1 : 参考例1の工程1と同様にして、2', 4'-ジメチルアセトフェノン(598 mg, 4.04 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、2', 4'-ジメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(110 mg, 12%)を得た。

工程2 : 参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた2', 4'-ジメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(100 mg, 0.452 mmol)から、化合物78 (107 mg, 77%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.86 (br s, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H).

参考例76 (化合物79)

工程1 : ヒドラジン-水和物(1.00 mL, 20.6 mmol)のアセトニトリル(5.00 mL)溶液にアリルイソチオシアネート(2.00 mL, 20.4 mmol)を加え、60°Cで30分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(50 mL)を加え、析出した固体を濾取した。濾取した固体を乾燥して4-アリルチオセミカルバジド(1.22 g, 46%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.11 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.47 (br s,

2H), 5.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H).

工程 2 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、アセトフェノン(1.09 mL, 9.34 mmol) および上記で得られた 4-アリルチオセミカルバジド(1.22 g, 9.31 mmol)から、アセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン(1.74 g, 80%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.31 (s, 3H), 4.25 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 10.3 (br s, 1H).

工程 3 : 上記で得られたアセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン(30 mg, 0.11 mmol)をクロロホルム(0.5 mL)に溶解し、塩化アセチル(0.17 mL, 2.32 mmol) およびピリジン(0.190 mL, 2.31 mmol)を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2)で精製することにより、化合物 79 (25 mg, 89%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.47-4.53 (m, 2H), 5.24 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H).

FAB-MS (m/z) : 318 (M^++1).

参考例 77 (化合物 80 および化合物 81)

工程 1 : 参考例 76 の工程 3 と同様に、参考例 76 の工程 2 で得られたアセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン(694 mg, 2.97 mmol)、塩化イソブチリル(0.63 mL, 5.97 mmol) およびピリジン(0.43 mL, 5.26 mmol)から、化合物 80 (42 mg, 5%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$

Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.15 (quin., $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.84-4.0 (m, 3H), 5.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20-7.49 (m, 5H).

工程 2 : 参考例 1 5 と同様にして、上記で得られた化合物 8 0 (623 mg, 2.05 mmol) と塩化アセチル (0.59 mL, 8.30 mmol) およびピリジン (0.77 mL, 8.28 mmol) から、化合物 8 1 (527 mg, 74%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.21 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 5.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 346 (M^{++1}).

参考例 7 8 (化合物 8 2)

参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (306 mg, 1.59 mmol)、ピバロイルクロリド (0.40 mL, 3.21 mmol) およびピリジン (0.26 mL, 3.22 mmol) から、化合物 8 2 (269 mg, 47%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20-7.46 (m, 5H), 7.90 (m, 1H).

AP-MS (m/z) : 360 (M^+-1).

参考例 7 9 (化合物 8 3 および化合物 8 4)

工程 1 : 参考例 1 2 と同様にして、参考例 1 8 で得られた化合物 2 1 (1.00 g, 2.88 mmol) から、化合物 8 3 (537 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (br, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H).

工程 2 : 参考例 1 5 と同様にして、上記で得られた化合物 8 3 (536 mg, 1.93 mmol)、塩化アセチル (0.28 mL, 3.87 mmol) およびピリジン (0.32 mL, 3.90 mmol)

から、化合物 8 4 (233 mg, 38%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.28 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.46 (br s, 3H), 7.20-7.43 (m, 5H).

FAB-MS (m/z) : 320 (M^{++1}).

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) : 実測値(%) C; 60.16, H; 6.63, N; 13.15.

計算値(%) C; 60.27, H; 6.73, N; 13.20.

参考例 8 0 (化合物 8 5)

参考例 1 の工程 2 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン＝チオセミカルバゾン(517 mg, 2.68 mmol)および無水イソ酪酸(2.22 mL, 13.4 mmol)から、化合物 8 5 (176 mg, 20%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.20 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.48 (m, 5H), 7.98 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 334 (M^{++1}).

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) : 実測値(%) C; 61.23, H; 6.95, N; 12.60.

計算値(%) C; 61.22, H; 6.93, N; 12.63.

参考例 8 1 (化合物 8 6 および化合物 8 7)

工程 1 : 参考例 1 1 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン＝チオセミカルバゾン(1.01 g, 5.22 mmol)、無水イソ酪酸(1.73 mL, 10.4 mmol)およびピリジン(0.84 mL, 10.4 mmol)から、化合物 8 6 (588 mg, 43%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.12 (br s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H).

工程 2 : 参考例 1 5 と同様にして、上記で得られた化合物 8 6 (256 mg, 0.97

mmol)および無水酢酸(6.03 mL, 4.88 mmol)から、化合物 8 (47 mg, 16%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H).

参考例 8 2 (化合物 8 8)

参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (502 mg, 2.14 mmol)および無水イソ酪酸(1.77 mL, 10.7 mmol)から、化合物 8 8 (53 mg, 8%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.48 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.46 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 306 (M^{++1}).

参考例 8 3 (化合物 8 9)

参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (303 mg, 1.29 mmol)、シクロペンタンカルボニルクロリド(0.32 mL, 2.59 mmol)およびピリジン(0.21 mL, 2.60 mmol)から、化合物 8 9 (274 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.50-1.95 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (quin., $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.04 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 330 (M^{+-1}).

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$) : 実測値(%) C; 60.30, H; 6.49, N; 12.41.

計算値(%) C; 60.45, H; 6.49, N; 12.05.

参考例 8 4 (化合物 9 0 および化合物 9 1)

工程 1 : 参考例 1 1 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン(507 mg, 2.63 mmol)、無水イソ吉草酸(1.05 mL, 5.30 mmol)およびピリジン(0.43 mL, 5.26 mmol)から、化合物 9 0 (123 mg, 13%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.82-1.00 (m, 6H), 2.12 (quin., $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.34 (br, 2H), 7.20-7.48 (m, 5H).

工程 2 : 参考例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 90 (105 mg, 0.38 mmol)、塩化イソブチリル (0.08 mL, 0.76 mmol) およびピリジン (0.06 mL, 0.80 mmol) から、化合物 91 (128 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (quin, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.20 (quin, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.48 (m, 5H), 7.98 (br s, 1H).

参考例 85 (化合物 92)

工程 1 : アセトフェノン (4.00 mL, 34.3 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (6.67 mL, 138 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n -ヘキサン = 1/2) で精製することにより、アセトフェノン = ヒドラゾン (5.39 g, $\sim 100\%$) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 5.34 (br s, 2H), 7.22-7.60 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 11.3, 125.1, 127.7, 127.9, 139.1, 146.7.

工程 2 : チオシアン酸アンモニウム (3.40 g, 44.6 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液に、塩化アセチル (2.80 mL, 37.1 mmol) を加え、 70°C で 10 分間攪拌した。反応液に上記で得られたアセトフェノン = ヒドラゾン (5.36 g, 40.0 mmol) を加え、20 分間加熱還流した。反応液を冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n -ヘキサン = 1/2) で精製することにより、アセトフェノン = 4-ア

セチルチオセミカルバゾン(148mg, 2%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 11.6 (br s, 1H), 13.6 (br s, 1H).

工程 3 : 参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られたアセトフェノン=4-アセチルチオセミカルバゾン(30 mg, 0.13 mmol)、ピバロイルクロリド(32 μL , 0.26 mmol)およびピリジン(20 μL , 0.26 mmol)から化合物 9 2 (36 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.23-7.46 (m, 5H), 8.13 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 24.0, 27.2, 39.4, 80.5, 125.1, 128.0, 128.6, 143.0, 143.1, 169.0, 176.7.

AP-MS (m/z) : 318 (M^{++1}).

参考例 8 6 (化合物 9 3)

参考例 1 の工程 2 と同様にして、参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (201 mg, 0.853 mmol)およびピバロイルクロリド(0.21 mL, 1.71 mmol)から、化合物 9 3 (123 mg, 45%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.20-7.51 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 319 (M^{++1}).

参考例 8 7 (化合物 9 4)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、プロピオフェノン(382 mg, 4.18 mmol)およびチオセミカルバジド(541 mg, 3.92 mmol)から、プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(759 mg, 88%)を得た。

工程 2 : 参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(256 mg, 1.24 mmol)、ピバロイルクロリド(597 μL , 4.84 mmol)およびピリジン(391 μL , 4.84 mmol)から、化合物 9 4 (270 mg, 58%)を得

た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.15 (dd, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.29 (qd, $J = 7.3, 14.6$ Hz, 1H), 3.10 (qd, $J = 7.1, 14.6$ Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H), 8.31 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 377 (M^{++1}).

参考例 88 (化合物 95)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(6.10 g, 35.5 mmol)をジクロロメタン(60 mL)に溶解し、トリエチルアミン(7.56 g, 74.9 mmol)を加えた。この溶液を 0°C に冷却し、メタンスルホニルクロリド(2.84 mL, 36.5 mmol)を加え、同温度で5分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水および1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム(5 mL)に懸濁させ、攪拌した後、結晶を濾取することにより、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(4.58 g, 57%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(4.58 g, 20.2 mmol)およびチオセミカルバジド(1.84 g, 20.2 mmol)から、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(3.08 g, 51%)を得た。

工程 3 : 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(1.31 g, 4.36 mmol)、ピバロイルクロリド(2.10 g, 17.4 mmol)およびピリジン(1.38 g, 17.4 mmol)から、化合物 95 (1.81 g, 91%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 5.3, 13.8$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 8.5, 13.8$ Hz, 1H), 5.10 (br dd, $J = 5.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H.)

AP-MS (m/z) : 453 ($M^{+}-1$).

参考例 89 (化合物 96)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、参考例 88 の工程 1 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン(209 mg, 0.98 mmol)および 4-メチルチオセミカルバジド(106 mg, 1.00 mmol)から、2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(122 mg)を得た。

工程 2 : 参考例 76 の工程 3 と同様に、上記で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(122 mg, 0.41 mmol)、ピバロイルクロリド(128 μ L, 1.04 mmol)およびピリジン(80 μ L, 1.04 mmol)から、化合物 96 (68 mg, 15%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 2.95 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 467 (M^+-1).

参考例 90 (化合物 97)

工程 1 : 参考例 88 の工程 1 と同様に、2-アミノアセトフェノン塩酸塩(714 mg, 4.16 mmol)、トリエチルアミン(1.45 mL, 10.4 mmol)およびエタンスルホニルクロリド(0.434 mL, 4.58 mmol)から、2- (エチルスルホニルアミノ) アセトフェノン(367 mg, 39%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 1 と同様に、上記で得られた 2- (エチルスルホニルアミノ) アセトフェノン(367 mg, 1.61 mmol)およびチオセミカルバジド(147 mg, 1.61 mmol)から、2- (エチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(327 mg, 43%)を得た。

工程 3 : 参考例 1 の工程 2 と同様に、2- (エチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(99 mg, 0.330 mmol)、ピバロイルクロリド(162 μ L, 1.32 mmol)およびピリジン(130 μ L, 1.58 mmol)から、化合物 97 (39 mg, 25%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.29

WO 2004/092147
1C1/512004/003407
(s, 9H), 3.09 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 8.1, 13.5 Hz, 1H), 4.99 (br dd, J = 5.1, 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.38 (br s, 5H), 7.93 (br s, 1H).

参考例 9 1 (化合物 9 8)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-メトキシアセトフェノン(288 mg, 1.92 mmol)およびチオセミカルバジド(179 mg, 1.96 mmol)から、2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(367 mg, 62%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(128 mg, 0.573 mmol)、ピバロイルクロリド(211 μ L, 1.72 mmol)およびピリジン(152 μ L, 1.88 mmol)から、化合物 9 8(132 mg, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.28 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 3.51 (s, 3H), 4.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.88 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 392 (M^{++1}).

参考例 9 2 (化合物 9 9)

工程 1 : メタンスルホンアミド(0.476 g, 5.00 mmol)を DMF (10 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.275 g, 5.00 mmol)を加え、水冷下で 20 分間攪拌した。反応液に 3-クロロプロピオフェノン(843 mg, 5.00 mol)を加え、水冷下で 1 時間攪拌し、更に室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン(240 mg, 21%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン(388 mg, 1.71 mmol)およびチオセミカルバジド(156 mg, 1.71 mmol)から、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(219 mg, 45%)を得た。

工程 3 : 参考例 1 の工程 2 と同様に、上記で得られた 3-(メチルスルホニルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.696 mmol)、ピバロイルクロリド(342 μ L, 2.78 mmol)およびピリジン(219 μ L, 2.78 mmol)から、化合物 99 (218 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 467 ($M-1$).

参考例 93 (化合物 100)

参考例 76 の工程 3 と同様に、参考例 92 の工程 2 で得られた 3-(メチルスルホニルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(173 mg, 0.604 mmol)、塩化イソブチリル(316 μ L 3.02 mmol)およびピリジン(292 μ L, 3.62 mmol)から油状化合物を得た。この油状化合物をメタノール(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)を加え、1時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、水および1.0 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物 100 (111 mg, 41%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.99-1.07 (m, 12H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 2H), 7.15 (br t,

$J = 5.9$ Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 11.6 (br s, 1H).

参考例 94 (化合物 101)

工程 1 : 参考例 88 の工程 1 と同様に、2-アミノアセトフェノン塩酸塩(5.47 g, 31.9 mmol)、トリエチルアミン(11.1 mL, 80.0 mmol)およびトリフルオロ無水酢酸(4.96 mL, 35.1 mmol)から、2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセト

フェノン(4.38 g, 59%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2- (トリフルオロアセチルアミノ) アセトフェノン(3.00 g, 13.0 mmol)およびチオセミカルバジド(1.18 g, 13.0 mmol)から、2- (トリフルオロアセチルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程 3 : 参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2- (トリフルオロアセチルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド(50 mmol, 6.16 mL)およびピリジン(60.0 mmol, 4.85 mL)から、化合物 1 0 1 (1.72 g, 28%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.95 (dd, J = 3.0, 13.5 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 3.7, 13.5 Hz, 1H), 7.15 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.92 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 471 (M^- 1).

参考例 9 5 (化合物 1 0 2)

参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、参考例 8 8 の工程 2 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(100 mg, 0.333 mmol)、塩化イソブチリル(140 μL , 1.33 mmol)およびピリジン(108 μL , 1.33 mmol)から、化合物 1 0 2 (64.6 mg, 39%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 4.8, 14.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 7.8, 14.2 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).

参考例 9 6 (化合物 1 0 3)

参考例 9 5 で得られた化合物 1 0 2 (40.0 mg, 0.0805 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解した。この溶液に炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)を加え、1 時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、1 mol/L 塩酸および

水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物103(24.2 mg, 84%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 5.0, 13.9$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.2, 13.9$ Hz, 1H), 5.35 (br dd, $J = 5.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H).

参考例97 (化合物104)

工程1 : 参考例1の工程1と同様にして、3-(ジメチルアミノ)プロピオフェノン(910 mg, 4.26 mmol)およびチオセミカルバジド(387 mg, 4.25 mmol)から、3-(ジメチルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(491mg, 46%)を得た。

工程2 : 参考例76の工程3と同様にして、上記で得られた3-(ジメチルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(210 mg, 0.839 mmol)、ピバロイルクロリド(496 μL , 3.78 mmol)およびピリジン(326 μL , 3.78 mmol)から、化合物104(116 mg, 33%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.27 (br s, 3H), 2.46 (ddd, $J = 8.8, 4.3, 11.3$ Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.90 (br s, 1H).

参考例98 (化合物105)

工程1 : 参考例1の工程2と同様にして、3-カルボメトキシプロピオフェノン(8.13 g, 42.3 mmol)およびチオセミカルバジド(3.86 g, 42.3 mmol)から、3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(10.6 g, 94%)を得た。

工程2 : 参考例76の工程3と同様にして、上記で得られた3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(7.76 g, 29.2 mmol)、ピバロイルクロリド(14.4 mL, 117 mmol)およびピリジン(11.3 mL, 140 mmol)から、化合物105

(9.70 g, 77%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.37 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.89 (br s, 1H).

参考例 99 (化合物 106)

水酸化ナトリウム(2.7g, 67 mmol)を水(23 mL)に溶解し、次いでメタノール(30 mL)を加え攪拌した。この溶液に参考例 98 で得られた化合物 105 (9.65 g, 22.3 mmol)を加え、5時間室温で攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸(20 mL)および水(30 mL)を加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥することにより、化合物 106 (8.92 g, 96%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.43 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.92 (br s, 1H).

参考例 100 (化合物 107)

参考例 99 で得られた化合物 106 (1.21 g, 2.88 mmol)を0°Cに冷却し、オキサリルクロリド(5 mL)を加え、0°Cで1時間反応させた。反応液から溶媒を減圧留去し、残渣を真空乾燥した。残渣にTHFを加え、0°Cで攪拌した後、4 mol/L アンモニア-メタノール溶液(5 mL, 20 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸(20 mL)および水(30 mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、化合物

107 (8.92 g, 96%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.17 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.81-2.03 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.49-2.75 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H),

7.20-7.41 (m, 5H), 10.9 (br s, 2H).

参考例 101 (化合物 108)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (0.104 g, 0.248 mmol)、オキサリルクロリド (5 mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.017 g, 0.245 mmol) およびトリエチルアミン (0.062 g, 0.614 mmol) から、化合物 108 (65 mg, 60%) を得た。

APCI-MS (m/z) : 433 (M⁻-1).

参考例 102 (化合物 109)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (1.20 g, 2.86 mmol)、オキサリルクロリド (5 mL) および 4 mol/L メチルアミン-メタノール溶液 (10 mL, 40 mmol) から、化合物 109 (1.08 g, 87%) を得た。

AP-MS (m/z) : 431 (M⁻-1)

参考例 103 (化合物 110)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン (4.00 g, 18.7 mmol) およびチオセミカルバジド (1.70 g, 18.7 mmol) から、3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (3.67 g, 79%) を得た。

工程 2 : 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (2.00 g, 7.99 mmol)、ピバロイルクロリド (3.94 mL, 32.0 mmol) およびピリジン (3.11 mL, 38.4 mmol) から、化合物 110 (1.64 g, 49%) を得た。

AP-MS (m/z) : 447 (M⁺⁺+1).

参考例 104 (化合物 111)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド (0.5 mL)、エタノールアミン (7.58 mg, 0.248 mmol) およびトリエチルアミン (18.8 mg, 0.186 mmol) から、化合物 111 (480 mg, 84%)

を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 8.01 (br s, 1H).

参考例 105 (化合物 112)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)、*n*-ブチルアミン(18.14 mg, 0.248 mmol) およびトリエチルアミン(18.8 mg, 0.186 mmol)から、化合物 112 (400 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25-1.60 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.94 (br s, 1H).

参考例 106 (化合物 113)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)、シクロヘキシルアミン(24.6 mg, 0.248 mmol)およびトリエチルアミン(18.8 mg, 0.186 mmol)から、化合物 113 (50 mg, 81%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.05-1.50 (m, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 7.10-7.38 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H).

参考例 107 (化合物 114)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-カルボメトキシブチロフェノン (0.588 g, 2.85 mmol) およびチオセミカルバジド(0.260 g, 2.85 mmol)から、4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン(0.700 g, 88%)を得た。

工程 2 : 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド(0.549 mL, 4.45 mmol)

およびピリジン(0.431 mL, 5.34 mmol)から、化合物 1 1 4 (3.0 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 3.03-3.17 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H).

参考例 1 0 8 (化合物 1 1 5)

参考例 9 9 と同様にして、参考例 1 0 7 で得られた化合物 1 1 4 (254 mg, 0.567 mmol)、水酸化ナトリウム(70.0 mg, 1.75 mmol)、水(2 mL)およびエタノール(4 mL)から、化合物 1 1 5 (234 mg, 95%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H), 7.92 (br s, 1H).

参考例 1 0 9 (化合物 1 1 6)

参考例 1 0 0 と同様にして、参考例 1 0 8 で得られた化合物 1 1 5 (50.0 mg, 0.115 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)および40%メチルアミン-メタノール溶液(5 mL)から、化合物 1 1 6 (0.028 g, 55%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 4H), 2.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H).

参考例 1 1 0 (化合物 1 1 7)

参考例 1 0 0 と同様にして、参考例 1 0 8 で得られた化合物 1 1 5 (51.5 mg, 0.119 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)および4mol/L アンモニア-メタノール溶液(5 mL)から、化合物 1 1 7 (0.024 g, 47%)を得た。

AP-MS (m/z) : 431 ($M-1$).

参考例 1 1 1 (化合物 1 1 8)

参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、参考例 8 8 の工程 2 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(1.00 g, 3.49 mmol)、無

水酢酸(659 μ L, 6.98 mmol)およびピリジン(565 μ L, 6.98 mmol)から、化合物 1 1 8 (302 mg, 26%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.04 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 329 (M^{++1}).

参考例 1 1 2 (化合物 1 1 9)

参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (10.6 mg, 0.0323 mmol)を THF (80 mL) に溶解し、ジメチルアミノピリジン(7.9 mg, 0.0646 mmol)およびピリジン(7.8 μ L, 0.0969 mmol)を加え、0°Cに冷却した。この溶液にピバロイルクロリド(20 μ L, 0.162 mmol)を加え、0°Cで5分間攪拌し、更に室温で4時間攪拌した。反応液に水および1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=12/1)で精製することにより、化合物 1 1 9 (5.3 mg, 40%)を得た。

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 5.2, 14.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 8.1, 13.9 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 8.11 (br s, 1H).

参考例 1 1 3 (化合物 1 2 0)

参考例 8 8 の工程 2 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.05 mmol)を THF (18 mL)に溶解し、DMA P (641 mg, 5.25 mmol)およびピバロイルクロリド(0.13 mL, 1.1 mmol)を加え、室温で攪拌した。更に、1 時間後、2 時間後に、それぞれピバロイルクロリド(0.065 mL, 0.53 mmol)を加え、合わせて 3.6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノー

ル=20/1)で精製する●により、化合物 1 2 0 (88 mg, 収●22%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 4.06 (dd, J = 6.2, 13.7 Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.58 (dd, J = 7.0, 13.7 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.27-7.55 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 371 (M^{++1}).

参考例 1 1 4 (化合物 1 2 1)

6-ブロモヘキサン酸(469 mg, 2.41 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、オキサリルクロリド(0.28 mL, 3.2 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、参考例 1 1 3 で得られた化合物 1 2 0 (297 mg, 0.802 mmol)およびピリジン(0.20 mL, 2.4 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製することにより、化合物 1 2 1 (315 mg, 収率 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 8.2, 13.6 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.40 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 547 (M^{++1}).

参考例 1 1 5 (化合物 1 2 2)

参考例 1 1 4 で得られた化合物 1 2 1 (315 mg, 0.575 mmol)を、 N,N -ジエチルホルムアミド(9.5 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(187 mg, 2.88 mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製す

ることにより、化合物 1 2 2 (211 mg, 収率 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 7.2, 14.3$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 8.3, 13.5$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.37 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 510 (M^{++1}).

参考例 1 1 6 (化合物 1 2 3)

参考例 1 1 5 で得られた化合物 1 2 2 (23.6 mg, 0.0463 mmol)を THF (1.0 mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(36.4 mg, 0.139 mmol)を加え、室温で 25 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア=5/0.8/0.2)で精製することにより、化合物 1 2 3 (7.1 mg, 収率 32%)を得た。

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 (s, 9H), 1.47 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.14 (br s, 3H), 4.65 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 484 (M^{++1}).

参考例 1 1 7 (化合物 1 2 4)

参考例 1 1 6 で得られた化合物 1 2 3 (5.0 mg, 0.010 mmol)をジクロロメタン (0.4 mL)に溶解し、ピリジン(0.0025 mL, 0.031 mmol)および塩化アセチル(0.0015 mL, 0.021 mmol)を加え、室温で 0.8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物 1 2 4 (3.9 mg, 収率 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H),

1.69 (m, 2H), 1.98 (s, \bullet), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.97 (\bullet H), 3.24 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 5.2, 13.6$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 8.2, 13.5$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 5.4, 8.2$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 9.08 (s, 1H).

FAB-MS (m/z) : 526 (M^{++1}).

参考例 1 1 8 (化合物 1 2 5)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシアセトフェノン(279 mg, 2.05 mmol)および4-エチルチオセミカルバジド(242 mg, 2.03 mmol)から、3'-ヒドロキシアセトフェノン=4-エチルチオセミカルバゾン(342 mg, 70%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシアセトフェノン=4-エチルチオセミカルバゾン(200 mg, 0.843 mmol)、無水酢酸(260 mg, 2.53 mmol)およびピリジン(108 μ L, 1.34 mmol)から、化合物 1 2 5(90 mg, 60%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.40 (br s, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H).

参考例 1 1 9 (化合物 1 2 6)

参考例 6 5 と同様にして、参考例 1 1 8 で得られた化合物 1 2 5(187 mg, 0.515 mmol)、メタノール(10 mL)および炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)から、化合物 1 2 6(81 mg, 49%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.36 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H).

参考例 1 2 0 (化合物 1 2 7)

参考例 6 6 で得られた化合物 6 9(50.5 mg, 0.172 mmol)をジクロロメタン(0.5 mL)に溶解した。この溶液にトリエチルアミン(17.4 mg, 0.172 mmol)、エチルイ

WG 2004/092147
FCI/JP2004/005469

ソシアネート(13.6 μ L, 0.172 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸および水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=90/10/1)で精製することにより、化合物127(53.3 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 5.03 (br s, 1H), 7.06 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 8.41 (br s, 1H).

参考例121 (化合物128)

参考例76の工程3と同様にして、参考例59の工程1で得られた3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(398 mg, 1.90 mmol)、塩化イソブチリル(1.56 mL, 7.60 mmol)およびピリジン(721 mg, 9.12 mmol)から、化合物128(500 mg, 63%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.00 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H).

参考例122 (化合物129)

参考例65と同様にして、参考例121で得られた化合物128(420 mg, 1.00 mmol)および炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)から、化合物129(298 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.63 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.94 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H).

参考例123 (化合物130)

参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、参考例 5 3 の工程 1 で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(253 mg, 1.11 mmol)、ピバロイルクロリド(546 μ L, 4.44 mmol,)およびピリジン(389 μ L, 4.80 mmol)から、化合物 1 3 0 (389 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H).

参考例 1 2 4 (化合物 1 3 1)

参考例 7 6 の工程 3 と同様にして、参考例 5 3 の工程 1 で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(400 mg, 1.89 mmol)、塩化イソブチリル(594 μ L, 5.67 mmol,)およびピリジン(538 mg, 6.80 mmol)から、化合物 1 3 1 (389 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H).

参考例 1 2 5 (化合物 1 3 2)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン(630 mg, 3.07 mmol)およびチオセミカルバジド(281 mg, 3.07 mmol)から、1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(7.33 mg, 86%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(2.11 mg, 0.758 mmol)および無水酢酸(10 mL)から、化合物 1 3 2 (158 mg, 58%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H).

参考例 1 2 6 (化合物 1 3 3)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタ

ノン(108 mg, 0.388 mmol)およびチオセミカルバジド(36.5 mg, 0.399 mmol)から、1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程2：参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンおよび無水酢酸(10 mL)から、化合物133(139 mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 6.96 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H).

参考例127 (化合物134)

工程1：参考例1の工程1と同様にして、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン(137 mg, 0.853 mmol)およびチオセミカルバジド(78 mg, 0.853 mmol)から、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程2：参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンおよび無水酢酸(10 mL)から、化合物134(158 mg, 58%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H).

参考例128 (化合物135)

工程1：参考例1の工程1と同様にして、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン(92.9 mg, 0.578 mmol)およびチオセミカルバジド(52.9 mg, 0.578 mmol)から、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(96.1 mg, 71%)を得た。

工程2：参考例76の工程3と同様にして、上記で得られた1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(86.9 mg, 0.372 mmol)、ピバロイルクロリド(138 μL , 1.12 mmol)およびピリジン(108 μL , 1.34 mmol)から、化合物134(90 mg, 60%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.43 (s, 3H),

6.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H).

参考例 1 2 9 (化合物 1 3 6)

参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (41 mg, 0.17 mmol) をアセトニトリル (0.5 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (0.114 mg, 0.522 mmol) および

DMA P (43 mg, 0.35 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、化合物 1 3 6 (24 mg, 41%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.47 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.14-7.48 (m, 6H).

AP-MS (m/z): 334 (M^-1).

参考例 1 3 0 (化合物 1 3 7)

参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (74 mg, 0.31 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (50 mg, 1.3 mmol) およびジメチルカルバモイルクロリド (0.116 mL, 1.26 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1、次いで酢酸エチル/ n -ヘキサン = 3/1) で精製することにより、化合物 1 3 7 (44 mg, 46%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 7.20-7.45 (m, 5H).

AP-MS (m/z): 307 (M^{++1}).

参考例 1 3 1 (化合物 1 3 8)

工程 1 : 臭化銅(II) (130 mg, 0.583 mmol) をアセトニトリル (5.4 mL) に溶解し、氷

冷下亜硝酸 *tert*-ブチル(0.093 mL, 0.78 mmol)を加え、10 分間攪拌した後、参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (180 mg, 0.486 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温しながら 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1/18)で精製することにより、3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン(145 mg, 84%)を得た。

工程 2 : 上記で得られた 3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン(50 mg, 0.17 mmol)をジクロロメタン(0.5 mL)に溶解し、ピペリジン(0.033 mL, 0.33 mmol)を加え、室温で 20 分間攪拌した。更に反応液にピペリジン(0.165 mL, 1.67 mmol)を加え、同温度で 5.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、化合物 1 3 8 (12 mg, 24%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.60 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.45 (m, 2H).

AP-MS (m/z) : 304 (M^++1).

参考例 1 3 2 (化合物 1 3 9)

参考例 1 3 1 の工程 2 と同様にして、参考例 1 3 1 の工程 1 で得られた 3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン(61 mg, 0.20 mmol)および 4-メチルピペリジン(0.483 mL, 4.08 mmol)から、化合物 1 3 9 (38 mg, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.44-1.71 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 7.20-7.49 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

AP-MS (m/z) : 318 (M⁺⁺¹).

参考例 1 3 3 (化合物 1 4 0)

参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (50 mg, 0.15 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、ピリジン (0.031 mL, 0.38 mmol) およびヘキサノイルクロリド (0.053 mL, 0.38 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。更に反応液にピリジン (0.012 mL, 0.15 mmol) およびヘキサノイルクロリド (0.021 mL, 0.15 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15/1) で精製することにより、化合物 1 4 0 (52 mg, 80%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22-1.41 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 5.4, 13.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 8.1, 13.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.4, 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 5H), 8.02 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 427 (M⁺⁺¹).

参考例 1 3 4 (化合物 1 4 1)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.78 mmol) およびクロトノイルクロリド (0.075 mL, 0.78 mmol) から、化合物 1 4 1 (22 mg, 18%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.91 (dd, J = 1.7, 7.0 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 5.6, 13.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 7.6, 13.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 1.7, 15.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.0, 15.2 Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 8.49 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 397 (M⁺⁺¹).

参考例 1 3 5 (化合物 1 4 2)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (50 mg, 0.15

mmol)、ピリジン(0.062 mL, 0.76 mmol)およびシクロプロパノールカルボニルクロリド(0.070 mL, 0.76 mmol)から、化合物 1 4 2 (42 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.87-0.98 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 397 (M^{++1}).

参考例 1 3 6 (化合物 1 4 3)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (80 mg, 0.24 mmol)、ピリジン(0.069 mL, 0.85 mmol)および2-アセトキシイソブチリルクロリド (0.12 mL, 0.85 mmol)から、化合物 1 4 3 (24 mg, 22%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.65 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 5.5, 14.0$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.1, 14.0$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 5.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 8.53 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 457 (M^{++1}).

参考例 1 3 7 (化合物 1 4 4)

参考例 1 3 6 で得られた化合物 1 4 3 (21 mg, 0.045 mmol)をメタノール(1.6 mL)および水(0.8 mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム(11 mg, 0.45 mmol)を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、化合物 1 4 4 (11 mg, 56%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 5.6, 13.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 5.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 9.36 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 415 (M^{++1}).

参考例 1 3 8 (化合物 1 4 5)

参考例 1 3 3 と同様に、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (50 mg, 0.15 mmol)、ピリジン(0.031 mL, 0.38 mmol)およびメトキシアセチルクロリド(0.035 mL, 0.38 mmol)から、化合物 1 4 5 (53 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.00 (dd, $J = 5.8, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 5.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 8.94 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 401 (M^{++1}).

参考例 1 3 9 (化合物 1 4 6)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン(0.062 mL, 0.76 mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.061 mL, 0.76 mmol)から、化合物 1 4 6 (105 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.02 (dd, $J = 5.6, 14.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 5.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 8.87 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 405 (M^{++1}).

参考例 1 4 0 (化合物 1 4 7)

参考例 1 3 9 で得られた化合物 1 4 6 (50 mg, 0.12 mmol)をメタノール(1 mL)に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液(0.033 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。更に反応液に50%ジメチルアミン水溶液(0.033 mL)を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン=1/1)で精製することにより、化合物 1 4 7 (20 mg, 39%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.96 (s, 3H),

3.06 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.36 (br, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 414 ($M^{+}+1$).

参考例 1 4 1 (化合物 1 4 8)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (297 mg, 0.903 mmol)、ピリジン(0.183 mL, 2.26 mmol)および 4- (クロロホルミル) 酪酸メチル(0.312 mL, 2.26 mmol)から、化合物 1 4 8 (304 mg, 74%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.00 (m, 2H), 2.32-2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 5.4, 13.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.9, 13.9$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.21-7.49 (m, 5H), 8.54 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 457 ($M^{+}+1$).

参考例 1 4 2 (化合物 1 4 9)

参考例 1 3 7 と同様にして、参考例 1 4 1 で得られた化合物 1 4 8 (262 mg, 0.573 mmol)を水酸化リチウム一水和物(206 mg, 4.91 mmol)で処理した後、反応液に氷および 0.5 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=43/7)で精製することにより、化合物 1 4 9 (222 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.89 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.56 (d,

$J = 14.0$ Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 441 ($M^{-}+1$).

参考例 1 4 3 (化合物 1 5 0)

参考例 1 4 2 で得られた化合物 1 4 9 (83 mg, 0.19 mmol)を 1, 2-ジクロロエタン(3.2 mL)に溶解し、塩化チオニル(3.2 mL)を加え、60℃で 2.5 時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮した後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物 1 5 0 (61 mg, 76%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.09 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (dd, $J = 3.7, 13.9$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 9.6, 13.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 3.7, 9.6$ Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.58 (m, 2H).

AP-MS (m/z) : 425 (M^{++1}).

参考例 1 4 4 (化合物 1 5 1)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン(0.062 mL, 0.76 mmol)および4-ブロモブチリルクロリド(0.088 mL, 0.76 mmol)から、化合物 1 5 1 (113 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 5.5, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.9, 13.9$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 5.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 8.18 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 476 (M^{-1}).

参考例 1 4 5 (化合物 1 5 2)

参考例 1 4 4 で得られた化合物 1 5 1 (70 mg, 0.15 mmol)をDMF(1.8 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(9 mg, 0.2 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、化合物 1 5 2 (51 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 5.5, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.1, 13.9$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 5.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 397 (M^{++1}).

参考例 1 4 6 (化合物 1 5 3)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン(0.087 mL, 1.1 mmol)および 5-ブロモバレリルクロリド (0.143 mL, 1.07 mmol)から、化合物 1 5 3 (120 mg, 80%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.75-1.98 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 8.22 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 491, 493 (M^{++1}).

参考例 1 4 7 (化合物 1 5 4)

参考例 1 4 5 と同様にして、参考例 1 4 6 で得られた化合物 1 5 3 (60 mg, 0.12 mmol)および 60%水素化ナトリウム(7 mg, 0.2 mmol)から、化合物 1 5 4 (36 mg, 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.81-2.02 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 4.8, 13.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 8.4, 13.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 411 (M^{++1}).

参考例 1 4 8 (化合物 1 5 5)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (99 mg, 0.30 mmol)、ピリジン(0.061 mL, 0.75 mmol)および 6-ブロモヘキサノイルクロリド (0.115 mL, 0.754 mmol)から、化合物 1 5 5 (122 mg, 80%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.40-1.77 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 5.4, 14.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 7.9, 14.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 5.4, 7.9 Hz, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 8.06 (s, 1H).

AP-MS (m/z) : 505, 507 (M^{++1}).

参考例 1 4 9 (化合物 1 5 6)

参考例 1 4 5 と同様にして、参考例 1 4 8 で得られた化合物 1 5 5 (63 mg, 0.12 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (7 mg, 0.2 mmol) から、化合物 1 5 6 (17 mg, 32%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.55-1.78 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 7.9, 13.7$ Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.29 (dd, $J = 5.6, 13.7$ Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 6H).

AP-MS (m/z) : 425 (M^{++1}).

参考例 1 5 0 (化合物 1 5 7)

参考例 9 2 で得られた化合物 9 9 (1.50 g, 3.21 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、50℃ で水素化ホウ素ナトリウム (1.21 g, 32.0 mmol) を徐々に加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、化合物 1 5 7 (0.26 g, 21%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 (s, 9H), 2.62 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 385 (M^{++1}).

参考例 1 5 1 (化合物 1 5 8)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 5 0 で得られた化合物 1 5 7 (97 mg, 0.25 mmol)、ピリジン (0.051 mL, 0.63 mmol) および 4-ブロモブチリルクロリド (0.073 mL, 0.63 mmol) から、化合物 1 5 8 (114 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.45 (br t, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 8.00 (s, 1H).

WU 2004/09214 /
AP-MS (m/z) : 533, 535 (M^{++1}).

参考例 1 5 2 (化合物 1 5 9)

参考例 1 4 5 と同様にして、参考例 1 5 1 で得られた化合物 1 5 8 (110 mg, 0.206 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (12 mg, 0.31 mmol) から、化合物 1 5 9 (64 mg, 68%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.01 (br t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H).

AP-MS (m/z): 453 (M^{++1}).

参考例 1 5 3 (化合物 1 6 0)

参考例 1 1 2 で得られた化合物 1 1 9 (21 mg, 0.052 mmol) をトルエン (1 mL) および THF (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスホエタン-2, 4-ジスルフィド (ローソンス試薬; Lawesson's reagent) (43 mg, 0.11 mmol) を加え、90°C で 5 時間攪拌した。反応液を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、化合物 1 6 0 (15 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.08 (dd, $J = 7.3, 13.8$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 7.3, 13.8$ Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 8.16 (s, 1H).

AP-MS (m/z): 429 (M^{++1}).

参考例 1 5 4 (化合物 1 6 1)

参考例 1 0 0 と同様にして、参考例 9 9 で得られた化合物 1 0 6 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL)、2-(メチルアミノ)エタノール (295 mg, 3.93 mmol) および トリエチルアミン (476 mg, 4.72 mmol) から、化合物 1 6 1 (70 mg, 37%) を得た。

AP-MS (m/z) : 475 (M^{-1}).

参考例 1 5 5 (化合物 1 6 2)

参考例 1 0 0 と同様にして、参考例 9 9 で得られた化合物 1 0 6 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL) およびジエタノールアミン (413 mg, 3.93 mmol) から、化合物 1 6 2 (135 mg, 68%) を得た。

AP-MS (m/z) : 507 (M^{++1}).

参考例 1 5 6 (化合物 1 6 3 および化合物 1 6 4)

参考例 1 0 0 と同様にして、参考例 9 9 で得られた化合物 1 0 6 (0.099 g, 0.237 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 3-アミノ-1,2-プロパンジオール (92 μ L, 1.19 mmol) から、化合物 1 6 3 (6.2 mg, 5%) および化合物 1 6 4 (36.1 mg, 31%) を得た。

化合物 1 6 3 AP-MS (m/z) : 493 (M^{++1}).

化合物 1 6 4 AP-MS (m/z) : 493 (M^{++1}).

参考例 1 5 7 (化合物 1 6 5)

参考例 1 0 0 と同様にして、参考例 1 0 8 で得られた化合物 1 1 5 (0.102 g, 0.236 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 2-アミノエタノール (144 mg, 2.36 mmol) から、化合物 1 6 5 (37 mg, 33%) を得た。

AP-MS (m/z) : 477 (M^{++1}).

参考例 1 5 8 (化合物 1 6 6)

参考例 9 8 で得られた化合物 1 0 5 (0.200 g, 0.461 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、0°C で水素化リチウムアルミニウム (30 mg, 0.791 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水および 30% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、化合物 1 6 6 (64.0 mg, 34%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 404 (M⁻¹).

参考例 159 (化合物 167)

参考例 158 で得られた化合物 166 (0.0448 g, 0.110 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (0.5 mL) に溶解し、0℃ で攪拌しながらスルファモイルクロリド (51.1 mg, 0.442 mmol) を加え、0℃ で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌した後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥した。得られた固体を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製することにより、化合物 167 (30.2 mg, 57%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 483 (M⁻¹).

参考例 160 (化合物 168 および化合物 169)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (4.56 g, 26.6 mmol) をジクロロメタン (250 mL) に溶解し、トリエチルアミン (9.30 mL, 66.7 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却した後、クロロメタンスルホニルクロリド (純度 90%, 3.60 mL, 36.3 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (5.00 g, 76%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.67 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 247 (M⁺).

工程 2 : 上記で得られた 2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (1.00 g, 4.05 mmol) およびチオセミカルバジド塩酸塩 (1.03 g, 8.07 mmol) をメタ

ノール(60 mL)に溶解し、濃塩酸(1.00 mL)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1および2/1)で精製することにより、2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.51 g, 40%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.17 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.13 (br s, 1H), 8.48 (br, 2H), 8.85 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 319 (M^+).

工程3 : 上記で得られた2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(7.48 g, 23.4 mmol)をクロロホルム (250 mL)に溶解し、ピリジン(11.4 mL, 141 mmol)およびピバロイルクロリド(8.70 mL, 70.6 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸(4.40 mL, 46.6 mmol)を加え、更に室温で15時間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1および2/1)で精製することにより、化合物168(3.56 g, 25%)および化合物169(1.77 g, 14%)を得た。

化合物168 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.16 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 4.00 (dd, $J = 11.3, 8.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H), 11.2 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 446 (M^+).

化合物169 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.95 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz,

1H), 4.97 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 404 (M^+).

参考例 161 (化合物 170 および化合物 171)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(1.00 g, 5.85 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.50 mL, 17.9 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却した後、クロロエタンスルホニルクロリド(0.92 mL, 8.80 mmol)を加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒を加えて結晶化し、2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン(0.42 g, 32%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.53 (br dd, $J = 16.2, 9.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H).

AP-MS (m/z) : 225 (M^+).

工程 2 : 上記で得られた2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン(0.32 g, 1.42 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(0.27 g, 2.13 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、濃塩酸(2 滴)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)で精製することにより、2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.25 g, 58%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.10 (s, 2H), 5.97 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 16.8, 9.9$ Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.52-7.53 (m, 3H), 7.81 (br s, 1H), 8.70 (m, 1H).

AP-MS (m/z) : 297 (M⁺)

工程 3 : 上記で得られた 2 - (ビニルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.25 g, 0.83 mmol)をアセトン(10 mL)に溶解し、ピリジン(0.34 mL, 4.17 mmol)およびピバロイルクロリド(0.31 mL, 2.50 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸(0.16 mL, 1.66 mmol)を加え、更に3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に2 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)で精製することにより、化合物 1 7 0 (0.18 g, 52%)と化合物 1 7 1 (0.10 g, 26%)を得た。

化合物 1 7 0 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 424 (M⁺).

化合物 1 7 1 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 3.85 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.93 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.27 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.53 (br dd, J = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 466 (M⁺).

参考例 1 6 2 (化合物 1 7 2)

参考例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol)をアセトニトリル(3 mL)に溶解し、モルホリン(0.10 mL)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製することにより、化合物 1 7 2 (0.04 g, 77%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.78 (dq, J = 16.5, 6.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.65-3.68 (m, 4H), 4.04 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 8.05 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 511 (M⁺).

参考例 1 6 3 (化合物 1 7 3)

参考例 1 6 2 と同様にして、参考例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol) および 70% エチルアミン水溶液 (0.10 mL) から、化合物 1 7 3 (0.03 g, 66%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.10 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 8.07 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 470 (M⁺⁺¹).

参考例 1 6 4 (化合物 1 7 4)

参考例 1 6 2 と同様にして、参考例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2 mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (0.10 mL) から、化合物 1 7 4 (0.03 g, 67%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 469 (M⁺).

参考例 1 6 5 (化合物 1 7 5)

参考例 1 6 2 と同様にして、参考例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2-アミノエタノール (0.10 mL) から、化合物 1 7 5 (0.03 g, 52%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.08-3.30 (m, 4H), 3.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 485 (M^+).

参考例 1 6 6 (化合物 1 7 6)

参考例 1 6 2 と同様にして、参考例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 1 (0.05 g, 0.11 mmol) および 70% エチルアミン水溶液 (0.10 mL) から化合物 1 7 6 (0.01 g, 26%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.18 (m, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.63 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.73 (br q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.84 (br q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.18 (br t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 512 (M^{++1}).

参考例 1 6 7 (化合物 1 7 7)

参考例 1 6 2 と同様にして、参考例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 1 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2 mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (0.10 mL) から、化合物 1 7 7 (0.02 g, 39%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 2.73 (br q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.84 (br q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.18 (br t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 512 (M^{++1}).

参考例 1 6 8 (化合物 1 7 8)

参考例 1 1 と同様にして、参考例 9 8 の工程 1 で得られたカルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (0.144 g, 0.543 mmol)、無水酢酸 (77 μL , 0.814 mmol) およびピリジン (79 μL , 0.977 mmol) から、化合物 1 7 8 (64.0 mg, 38%) を得た。

得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 6.52 (br s, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H).

参考例 169 (化合物 179)

参考例 15 と同様にして、参考例 168 で得られた化合物 178 (0.0200 g, 0.0650 mmol)、ピバロイルクロリド (16 μL , 0.130 mmol) およびピリジン (15 μL , 0.182 mmol) から、化合物 179 (24.0 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.17-2.75 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 7.18-7.32 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 390 (M^-1).

参考例 170 (化合物 180)

参考例 93 で得られた化合物 100 (304 mg, 0.0690 mmol) と塩化セリウム七水和物 (257 mg, 0.690 mmol) をメタノール (800 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (522 mg, 13.8 mmol) を少しずつ加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 mol/L 塩酸 (100 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / アセトン / 酢酸エチル / n -ヘキサン = 9 / 1 / 1 / 1) で精製することにより、化合物 180 (217 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 7.30 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 371 (M^{++1}).

参考例 171 (化合物 181)

参考例 15 と同様にして、参考例 170 で得られた化合物 180 (100 mg, 0.270 mmol)、ピリジン (65.4 μL , 0.810 mmol) およびピバロイルクロリド (83.4 μL , 0.676 mmol) から、化合物 181 (87.3 mg, 71%) を得た。

AP-MS (m/z) : 455 (M⁺).

参考例 172 (化合物 182)

参考例 170 で得られた化合物 180 (60.6 mg, 0.170 mmol) をジクロロメタンに溶解し、ピリジン (63.2 μ L, 0.788 mmol) および 5-ブロモバレリルクロリド (23.0 μ L, 0.172 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を DMSO (0.3 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (58.7 mg) を加え、100°C で 5 分間攪拌した。反応液に水 (20 mL) および 1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1) で精製することにより、化合物 182 (42.5 mg, 45%) を得た。

AP-MS (m/z) : 453 (M⁺⁺¹).

参考例 173 (化合物 183)

参考例 170 で得られた化合物 180 (100 mg, 0.270 mmol) とピリジン (31.5 μ L, 0.389 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0°C で 4-ブロモブチリルクロリド (37.5 μ L, 0.324 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール (20 mL) および炭酸カリウム (1.0 g) を加え、室温で 20 分間激しく攪拌した。反応液に水 および 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=

9/1/1/1) で精製することにより、化合物 183 (27.6 mg, 37%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.31-3.47 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.91-3.98 (m,

2H), 5.0 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 437 (M⁻-1).

参考例 1 7 4 (化合物 1 8 4)

参考例 1 7 3 と同様にして、参考例 1 7 0 で得られた化合物 1 8 0 (84.1 mg, 0.227 mmol) をピリジン (88.0 μ L, 1.09 mmol) および 5-ブロモバレリルクロリド (121 μ L, 0.908 mmol) で処理した後、メタノールおよび炭酸カリウム (1.0 g) で処理することにより、化合物 1 8 4 (89.1 mg, 81%) を得た。

AP-MS (m/z) : 485 (M⁺+1).

参考例 1 7 5 (化合物 1 8 5)

参考例 9 2 の工程 3 と同様にして、3-(メチルスルホニルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (14.4 g, 47.9 mmol)、塩化プロピオニル (16.7 mL, 192 mmol) およびピリジン (18.6 mL, 230 mmol) から、化合物 1 8 5 (16.7 g, 85%) を得

た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.01 (br s, 1H).

参考例 1 7 6 (化合物 1 8 6)

参考例 1 7 0 と同様にして、参考例 1 7 5 で得られた化合物 1 8 5 (16.7 g, 40.5 mmol)、塩化セリウム七水和物 (15.1 g, 40.5 mol) および水素化ホウ素ナトリウム (12.8 g, 338 mol) から、化合物 1 8 6 (11.7 g, 81%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.13 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.27-3.47 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H).

参考例 1 7 7 (化合物 1 8 7)

参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 7 6 で得られた化合物 1 8 6 (96.0 mg, 0.269

mmol)、ピリジン(65.4 μ L, 0.810 mmol)およびピバロイルクロリド(83.4 μ L, 0.676 mmol)から、化合物 187 (90.3 mg, 76%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.66 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H).

AP-MS (m/z) : 441 (M^{++1}).

参考例 178 (化合物 188)

実施例 176 で得られた化合物 186 (100 mg, 0.221 mmol)をジクロロメタンに溶解し、ピリジン(85 μ L, 1.05 mmol)および4-ブロモブチリルクロリド(110 μ L, 0.949 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール(50 mL)に溶解し、炭酸カリウム (1.0 g, 7.24 mmol)を加え、激しく攪拌した。1.5時間後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1 mol/L塩酸、次いで水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物 188 (42.5 mg, 45%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.50-2.81 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 424 (M^{-1}).

参考例 179 (化合物 189)

参考例 178 と同様にして、参考例 176 で得られた化合物 186 (60.6 mg, 0.170 mmol)、ピリジン(63.2 μ L, 0.788 mmol)、5-ブロモバレリルクロリド(110 μ L, 0.949 mmol)および炭酸カリウム(1.0 g, 7.24 mmol)から、化合物 189 (27.6 mg, 37%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.79-1.99 (m,

4H), 2.54-2.75 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H).

AP-MS (m/z) : 439 (M⁺+1).

参考例 180 (化合物 190)

参考例 170 と同様にして、参考例 98 で得られた化合物 105 (1.01 g, 2.33 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (2.20 g, 58.2 mmol) から、化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (br s, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H).

参考例 181 (化合物 191)

参考例 133 と同様にして、参考例 180 で得られた化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol) および 4-ブロモブチリルクロリド (57 μL, 0.495 mmol) から、化合物 191 (89.5 mg, 29%) を得た。

AP-MS (m/z) : 496 (M⁻-1).

参考例 182 (化合物 192)

参考例 181 で得られた化合物 191 (89.5 mg, 0.18 mmol) を DMF (2.0 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (14 mg, 0.359 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 2 / 1) で精製することにより、化合物 192 (30.2 mg, 40%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.36 (s, 9H), 2.17-2.42 (m, 3H), 2.53-2.84 (m, 4H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H).

参考例 183 (化合物 193)

参考例 99 と同様にして、参考例 182 で得られた化合物 192 (30.2 mg, 0.723

mmol)および水酸化ナトリウム(8.7 mg, 0.217 mmol)から、化合物 193 (21.7mg, 74%)を得た。

AP-MS (m/z) : 402 (M⁻-1).

参考例 184 (化合物 194)

参考例 100 と同様にして、参考例 183 で得られた化合物 193 (21.7mg, 0.054 mmol)、オキサリルクロリド(0.25 ml)および 2-アミノエタノール(16 μL, 26.9 mmol)から、化合物 194 (7.3 mg, 30%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.17-2.28 (m, 3H), 2.54-2.82 (m, 4H), 3.34-3.46(m, 3H), 3.72 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 2H), 3.96 (br q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.32-7.34 (m, 5H), 6.11 (br s, 1H).

参考例 185 (化合物 195)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセトキシ-1-インダノン(4.1 g, 21.6 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(3.0 g, 23.7 mmol)から、2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン(3.23g, 57%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン(335.5 mg, 1.27 mmol)、ピリジン(13 mL)および無水酢酸(136 μL, 1.53 mmol)から、3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジアゾリン-2, 1'-インダン]-2'-イルアセテート(187.4 mg, 48%)を得た。

工程 3 : 上記で得られた 3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジアゾリン-2, 1'-インダン]-2'-イルアセテート(163.8 mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、ピリジン(520 μL, 6.44 mmol)およびピバロイルクロリド(661 μL, 5.36mmol)を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロフォルム/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、ジアステレオマー

混合物として化合物 1 9 5 (118.0 mg, 57%)を得た。

AP-MS (m/z) : 390 ($M^{+}+1$).

参考例 1 8 6 (化合物 1 9 6)

参考例 1 8 5 で得られた化合物 1 9 5 (90.3 mg, 0.233 mmol)を10%アンモニアのメタノール(4.8 mL)溶液に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロフォルム/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、ジアステレオマー混合物として化合物 1 9 6 (16.6 mg, 20%)を得た。

FAB-MS (m/z) : 348 ($M^{+}+1$).

参考例 1 8 7 (化合物 1 9 7)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセトキシ-1-インダノン(2.51 g, 13.2 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(1.85 g, 14.5 mmol)から、4-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (2.78 g, 80%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 1 と同様にして、上記で得られた 4-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン(364.5 mg, 1.38 mmol)、無水酢酸(123 μ L, 1.38 mmol)およびピリジン(112 μ L, 1.38 mmol)から、化合物 1 9 7 (193.9 mg, 39%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.18 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.09-3.30 (m, 2H), 4.17 (br s, 2H), 6.99 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H).

参考例 1 8 8 (化合物 1 9 8)

参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 8 7 で得られた化合物 1 9 7 (108.8 mg, 0.356 mmol)、ピリジン(346 μ L, 4.28 mmol)およびピバロイルクロリド(439 μ L, 3.56 mmol)から、化合物 1 9 8 (136 mg, 98%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H).

参考例 189 (化合物 199)

参考例 186 と同様にして、参考例 188 で得られた化合物 198 (83.1 mg, 0.214 mmol) および 10% アンモニアのメタノール (4.2 mL) 溶液から、化合物 199 (70.0 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H).

参考例 190 (化合物 200)

工程 1: チオセミカルバジド塩酸塩 (8.30 g, 65.1 mmol) をメタノール (50 mL) と蒸留水 (50 mL) の混合溶媒に溶解した。この溶液にベンゾイル酢酸エチル (17.0 mL, 98.2 mmol) および濃塩酸 (1.00 mL, 12.0 mmol) を加え、室温で 11 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、洗浄 (メタノール) した後、乾燥し、3-フェニルー 3-チオセミカルバゾノプロピオン酸エチルエステル (チオセミカルバゾン) (11.1 g, 64%) を得た。

工程 2: 上記で得られたチオセミカルバゾン (2.03 g, 7.65 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解した。この溶液にピリジン (4.00 mL, 49.7 mmol) および塩化トリメチルアセチル (5.60 mL, 45.5 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 \rightarrow 9/1) で精製することにより、化合物 200 (3.25 g, 98%) を得た。

参考例 191 (化合物 201)

参考例 190 で得られた化合物 200 (519 mg, 1.20 mmol) を THF (10 mL) に溶解した。この溶液を 0°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 mol/L ヘキサン溶液 (5.30 mL, 4.93 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液に無

水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、ともに1時間攪拌した後、ろ過した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/1)で精製することにより、化合物201(348 mg, 74%)を得た。

ESI-MS m/z 392 ($M+H$)⁺.

参考例192 (化合物202)

参考例191で得られた化合物201(234 mg, 0.597 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。この溶液に二クロム酸ピリジニウム(783 mg, 2.08 mmol)を加え、室温で60時間攪拌した。反応液をろ過した後、得られたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/1)で精製することにより、化合物202(155 mg, 67%)を得た。

参考例193 (化合物203)

参考例190と同様にして、3-カルボメトキシ-1-フェニル-1-プロパノンおよびチオセミカルバジドから得られる3-カルボメトキシ-1-プロパノン=チオセミカルバゾン(1.85 g, 6.62 mmol)を、ピリジン(3.42 mL, 39.7 mmol)存在下、プロピオニルクロライド(2.87 mL, 33.1 mmol)と反応させた後、メタノール(50 mL)および炭酸カリウム(3.00 g, 21.7 mmol)で処理することにより、化合物203(1.08 g, 43%)を得た。

APCI-MS m/z 376 ($M-H$)⁻.

参考例194 (化合物204)

工程1: 3-ベンゾイルプロピオン酸(3.56 g, 20.0 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.22 g, 22.0 mmol)および塩化トリメチルアセチル(2.41 g, 20.0 mmol)を0℃で加え、室温で60時間攪拌した。次いで、反応液にトリエチルアミン(4.04 g, 40.0 mmol)およびN, O-ジメチルヒドロキシルアミン(1.95 g, 20.0 mmol)を順に加え、更に室温で5時間攪拌した。反応液に、水および

1 mol/L 塩酸を加えクロホルムで抽出した。有機層を炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1→40／1）で精製することにより、3-（N-メトキシ-N-メチルカルバモイル）-プロピオフェノン(1.53 g, 35%)を得た。

工程2：参考例190の工程1と同様にして、上記で得られた3-（N-メトキシ-N-メチルカルバモイル）-プロピオフェノン(1.53 g, 6.92 mmol)およびチオセミカルバジド(0.630 g, 6.91 mmol)より、3-（N-メトキシ-N-メチルカルバモイル）-プロピオフェノン＝チオセミカルバゾン(1.77 g, 87%)を得た。

工程3：参考例190の工程2と同様にして、上記で得られた3-（N-メトキシ-N-メチルカルバモイル）-プロピオフェノン＝チオセミカルバゾン(0.703 g, 2.39 mmol)および無水酢酸(5 mL, 45.3 mmol)より、化合物204(0.459 g, 51%)を得た。

APCI-MS m/z 379 ($M+H$)⁺.

参考例195（化合物205）

参考例190の工程2と同様にして、参考例194の工程2で得られたチオセミカルバゾン(0.250 g, 0.849 mmol)、ピリジン(0.242 g, 3.06 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.307 g, 2.55 mmol)より、化合物205(0.318 g, 81%)を得た。

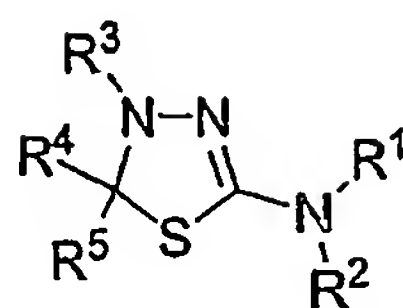
APCI-MS m/z 463 ($M+H$)⁺.

産業上の利用可能性

本発明により、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤、およびM期キネシンEg5阻害作用を有するチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



(I)

＜式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R^2 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

$-C(=W)R^6$ [式中、 W は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-OR^9$ (式中、 R^9 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-SR^{10}$ (式中、 R^{10} は、前記 R^9 と同義である) を表す]、 $-NR^{11}R^{12}$ {式中、 R^{11} および

R^{12} は、前記 R^9 と同義である) を表す}

R^{12} は同一または異なり、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{13}$ [式中、 R^{13} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は同一または異なり、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-OR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記 R^9 と同義である) または $-SR^{17}$ (式中、 R^{17} は前記 R^9 と同義である) を表す] を表すか、または

R^{11} と R^{12} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する} または $-SO_2R^{18}$ (式中、 R^{18} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、

または R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^3 は水素原子、または $-C(=Z)R^{19}$ [式中、 Z は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{19} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

—NR²⁰R²¹ (式中、R²⁰およびR²¹は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR²⁰とR²¹が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、

—OR²² (式中、R²²は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または—SR²³ (式中、R²³は前記R²²と同義である) を表す] を表し、

R⁴は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R⁵は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、

またはR⁴とR⁵が一緒になって—(CR^{25A}R^{25B})_{m1}Q(CR^{25C}R^{25D})_{m2}—

{式中、Qは単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、m1およびm2は同一または異なって0～4の整数を表すが、m1とm2は同時に0とはならず、R^{25A}、R^{25B}、R^{25C}およびR^{25D}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、—OR²⁶ [式中、R²⁶は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、—CO

$\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ (式中、 R^{27} および R^{28} は同一または異なって、素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{27} と R^{28} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ (式中、 R^{29} および R^{30} はそれぞれ前記 R^{27} および R^{28} と同義である) または $-\text{COR}^{31}$ (式中、 R^{31} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す]、 $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ [式中、 R^{32} および R^{33} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{COR}^{34}$ (式中、 R^{34} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$ (式中、 R^{35} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] または $-\text{COOR}^{36}$ (式中、 R^{36} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換

の複素環基を表す)を表すか、または R^{25A} と R^{25B} または R^{\bullet} と R^{25D} が一緒になって酸素原子を表し、 m_1 または m_2 が2以上の整数であるとき、それぞれの R^{25A} 、 R^{25B} 、 R^{25C} および R^{25D} は同一でも異なってもよく、隣接するふたつの炭素原子に結合する R^{25A} 、 R^{25B} 、 R^{25C} および R^{25D} はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい)を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージーファイブ(E g 5)阻害剤。

2. R^2 が $-C(=W)R^6$ (式中、Wおよび R^6 はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第1項記載のM期キネシンE g 5阻害剤。
3. R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲第2項記載のM期キネシンE g 5阻害剤。
4. R^3 が $-C(=Z)R^{19}$ (式中、Zおよび R^{19} はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第1～3項のいずれかに記載のM期キネシンE g 5阻害剤。
5. R^{19} が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲第4項記載のM期キネシンE g 5阻害剤。
6. R^5 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲第1～5項のいずれかに記載のM期キネシンE g 5阻害剤。
7. R^5 が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲第1～5項のいずれかに記載のM期キネシンE g 5阻害剤。
8. R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-(CH_2)_nNH SO_2 R^{24}$ (式中、nは1または2を表し、 R^{24} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)である請求の範囲第1～7項のいずれかに記載のM期キネシンE g 5阻害剤。
9. R^4 と R^5 が一緒になって $-(CR^{25A}R^{25B})_{m_1}Q(CR^{25C}R^{25D})_{m_2}-$

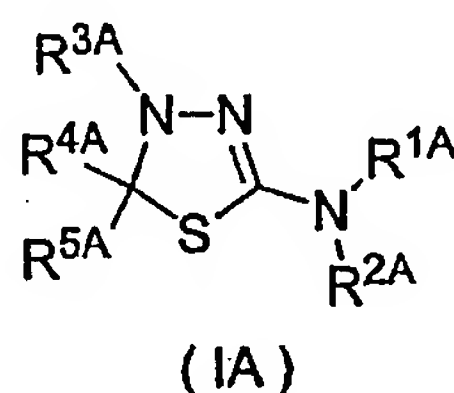
(式中、 R^{25A} 、 R^{25B} 、 R^{25C} 、 R^{25D} 、 $m1$ 、 $m2$ およびそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第1～5項のいずれかに記載のM期キネシンEg5阻害剤。

10. Qが置換もしくは非置換のフェニレンである請求の範囲第9項記載のM期キネシンEg5阻害剤。

11. R^1 が水素原子である請求の範囲第1～10項のいずれかに記載のM期キネシンEg5阻害剤。

12. WおよびZが酸素原子である請求の範囲第1～11項のいずれかに記載のM期キネシンEg5阻害剤。

13. 一般式(IA)



＜式中、 R^{1A} は水素原子を表し、

R^{2A} は水素原子または $-COR^{6A}$ (式中、 R^{6A} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表すか、または R^{1A} と R^{2A} は隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^{3A} は $-COR^{19A}$ (式中、 R^{19A} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

R^{4A} は $-(CH_2)_pNR^{4AA}R^{4AB}$ [式中、 p は1または2を表し、 R^{4AA} および R^{4AB} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたはシクロアルキルを表す(ただし、 R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} および R^{19A} がtert-ブチルであり、 R^{5A} がフェニルであるとき R^{4AA} および R^{4AB} は同時にメチルにならない)]、 $-(CH_2)_pNR^{4AD}COR^{4AC}$ (式中、 p は前記と同義であり、 R^{4AC} は水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、 R^{4AD} は水素原子または低級アルキルを表す)、または $-(CH_2)_pNH SO_2 R^{24A}$ (式中、 p は前記と

同義であり、 R^{24A} は $(CH_2)_qNR^{24AA}R^{24AB}$ [式中、 q は0～5の整数を表し、

R^{24AA} および R^{24AB} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはシクロアルキルを表す (ただし、 R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が $tert$ -ブチルであり、 R^{19A} がメチルまたは $tert$ -ブチルであるとき、 R^{24AA} および R^{24AB} は共にメチルではなく、またこのとき、 R^{24AA} および R^{24AB} のうちどちらか一方が水素原子であるとき、他方はエチルまたはヒドロキシエチルではない)、3-クロロプロピル、3-アジドプロピルまたは低級アルケニル (ただし、 R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が $tert$ -ブチルであり、 R^{19A} がメチルまたは $tert$ -ブチルであるときビニルではない) を表す) を表し、

R^{5A} は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

14. R^{5A} が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲第13項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

15. R^{5A} がフェニルである請求の範囲第13項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

16. R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が非置換の低級アルキルである請求の範囲第13～15項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

17. R^{2A} が $-COR^{6A}$ であり、 R^{6A} が $tert$ -ブチルである請求の範囲第13～15項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

18. R^{19A} が非置換の低級アルキルである請求の範囲第13～17項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

19. R^{19A} が $tert$ -ブチルである請求の範囲第13～17項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

20. R^{4A} が $-(CH_2)_pNR^{4AA}R^{4AB}$ (式中、 p 、 R^{4A} および R^{4AB} はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第13～19項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

21. R^{4A} が $-(CH_2)_pNR^{4AD}COR^{4AC}$ (式中、 p 、 R^{4AC} および R^{4AD} は、それぞれ前記と同義である)である請求の範囲第13～19項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

22. R^{4A} が $-(CH_2)_pNH SO_2 R^{24A}$ (式中、 p および R^{24A} はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第13～19項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

23. 請求の範囲第13～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

24. 請求の範囲第13～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤。

25. 請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5阻害方法。

26. 請求の範囲第13～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5阻害方法。

27. M期キネシンEg5阻害剤の製造のための請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

28. M期キネシンEg5阻害剤の製造のための請求の範囲第13～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D285/12, 417/04, 417/12, A61K31/433, 31/4439, 31/5377,
31/506, A61P9/04, 9/10, 19/02, 37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D285/12, 417/04, 417/12, A61K31/433, 31/4439, 31/5377,
31/506, A61P9/04, 9/10, 19/02, 37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHENONE, S. et al., "3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as anti-inflammatory and analgesic agents.", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 2149-2153, 2001.	1-24, 27-28
A	BHALLA, M. et al., "Benzopyran-2-one derivatives: antiinflammatory, analgesic and antiproteolytic agents.", European Journal of Medicinal Chemistry, 29, 713-17, 1994.	1-24, 27-28
A	JP 62-53976 A (FISONS plc), 09 March, 1987 (09.03.87), Claims 1, 7 & EP 217519 A1	1-24, 27-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 July, 2004 (16.07.04)

Date of mailing of the international search report
03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005489

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4338449 A (Eddie V.P. Tao et al.), 06 July, 1982 (06.07.82), Claim 1; column 1, lines 5 to 11 (Family: none)	1-24, 27-28
P, X	WO 03/051854 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 26 June, 2003 (26.06.03), Claims 1 to 43. (Family: none)	1-24, 27-28

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 25 to 26 pertain to method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D285/12, 417/04, 417/12, A61K31/433, 31/4439, 31/5377, 31/506, A61P9/04, 9/10, 19/02, 37/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D285/12, 417/04, 417/12, A61K31/433, 31/4439, 31/5377, 31/506, A61P9/04, 9/10, 19/02, 37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SCHENONE, S. et al., 3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as anti-inflammatory and analgesic agents., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 2149-2153, 2001.	1-24, 27-28
A	BHALLA, M. et al., Benzopyran-2-one derivatives: antiinflammatory, analgesic and antiproteolytic agents., European Journal of Medicinal Chemistry, 29, 713-17, 1994.	1-24, 27-28
A	J P 62-53976 A (ファイソンス・ピーエルシー) 1987.03.09, 請求項1、7 & EP 217519 A1	1-24, 27-28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.07.2004

国際調査報告の発送日

03.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4P

9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められ 献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 4338449 A (Eddie V. P. Tao et al.) 1982. 07. 06, クレーム1、第1欄第5-11行 (ファミリーなし)	1-24, 27-28
PX	WO 03/051854 A1 (協和発酵工業株式会社) 200 3. 06. 26, クレーム1-43 (ファミリーなし)	1-24, 27-28

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査がでた意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人の身体の治療による処置方法である。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.